

Année 1963.

THÈSE

N°

1148

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

Jacques, Louis, Pierre MALBOS

né le 23 mars 1936 à Marseille (Bouches-du-Rhône)

Présentée et soutenue publiquement le :

LES TUBERCULOSES PULMONAIRES
A BACILLES RESISTANTS D'EMBLEE
CHEZ L'ADULTE.

Président : M. Etienne BERNARD, Professeur.

Année 1963.

N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE DIPLOME D'ÉTAT

PAR

Jacques, Louis, Pierre MALBOS

né le 23 mars 1936 à Marseille (Bouches-du-Rhône)

Présentée et soutenue publiquement le :

LES TUBERCULOSES PULMONAIRES

A BACILLES RESISTANTS D'EMBLEE

CHEZ L'ADULTE.

Président : M. Etienne BERNARD, Professeur.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Mouquin (M.), Olivier (E.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN Gaston CORDIER.

1^{er} ASSESSEUR } Daniel BARGETON

2^e ASSESSEUR } Paul CASTAIGNE

I. — PROFESSEURS

1^o CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
— —	DOGNON (A.)
— —	DJOURNO (A.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Gérontologie expérimentale	N...
Histoire de la médecine et de la chirurgie	JOANNON (P.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
— —	BRICAIRE (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	DEPARIS (M.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BARGETON (D.)
— —	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Biochimie médicale	{ DESGREZ (P.)
Biologie médicale	{ POLONOVSKI (J.)
Pharmacologie	{ BOURLIÈRE (F.)
Physiologie	{ LÉVY (M ^{lle} J.)
Physique médicale	{ DEJOURS (P.)
Radiologie médicale	{ KELLERSHOHN (L.)
	{ GOUGEROT (L.)
	{ FISCHGOLD (H.)

a) Professeurs titulaires :

MM.

Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)		SOULIÉ (P.)
	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	Cochin	LEGER (L.)
Cliniques chirurgicales	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Pitié	CORDIER (G.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)		FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)		MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)		MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)		HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)		TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)		HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		CASTAIGNE (P.)
	Broussais	MILLIEZ (P.)
	Broussais	LENÈGRE (J.)
	Cochin	BROUET (G.)
Cliniques médicales	Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
	Lariboisière	SÈZE (S. de)
	Pitié	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
	Saint-Antoine	BOUDIN (G.)
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)		DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)		MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)		JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)		
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)		DEROT (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)		DAVID (M.)
		GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales	Baudelocque	LACOMME (M.)
	Foch (Suresnes)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)		VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)		RENARD (G.)
— (Cochin)		OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)		AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)		N...
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laennec)		BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)		MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)		GOSTE (F.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)		DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)		ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)		LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique		GAULTIER (M.)
Clinique urologique (Cochin)		ABOULKER (P.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique		PADOVANI (P.)
Séméiologie médicale		DOMART (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales		POILLEUX (F.)
Séméiologie traumatique et orthopédique		JUDET (R.)
Clinique urologique (Necker)		COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)		N...

b) Professeurs à titre personnel :

Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
	AZERAD (E.)
	BOUR (H.)
	LAMBLING (A.)
Médecine	LHERMITTE (F.)
	PEQUIGNOT (H.)
	PERRAULT (M.)
	SIGUIER (F.)
	WORMS (R.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
Pneumo-Phthisiologie	KREIS (B.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAÎTRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.
Anatomie	} CABROL (C.) COUINAUD (C.) GILLOT (C.) HUREAU (J.)
Anatomie pathologique . . .	} GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr. s. ch. ABELANET (R.) CHOMETTE (G.) BOUYGOU (Ch.), pr. s. ch. NEZELOFF (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)
Anesthésiologie	} N. du BOUCHET (M^{me}) KERN (E.) VOURC'H (G.)
Bactériologie	} BARBIER (P.) pr. s. ch. CHRISTOL (D.) DAQUET (G.) LE MINOR (L.) TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	} BAULIEU Et. m. conf. BOURILLON (R.) GARTIER (P.) pr. s. ch. CORNILLOT (P.) DREYFUS (J.-Cl.) GONNARD (P.) JEROME (H.) KRUH (J.) LEGRAND (J.-Cl.) NORDMANN (J.)
Biologie appliquée à l'Éducation Physique et aux Sports . .	PLAS (F.)
Biologie médicale	} BENHAMOU (J.-P.) BOIVIN (P.) HARTMANN (L.) pr. s. ch.
Carcinologie	} BOIRON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.)
Cardiologie	HATT (P.-Y.)
Dermato-Syphiligraphie . .	} GIVATTE (J.) DUPERRAT (B.) HEWITT (J.) TOURAINE (R.)
Electro-Radiologie	} HEITZ (F.) m. conf. LEDOUX-LEBARD (G.)
Embryologie	ROUX (Ch.)
Hématologie	} BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.) DUHAMEL (G.)
Histologie	} COUJARD (R.), pr. s. ch. DA LAGE MAROIS (M.) RACADOT (J.) SCHRAMM (B.)

	MM.
Hydrologie	} BESANÇON (F.) CORNET (A.)
Hygiène	} BLANCHER (G.) CORRE-HURST (M^{me} L.) ROUSSEL (A.) SAPIN-JALOUSTRE (H.)
Maladies infectieuses . . .	} DUPONT (V.) LISSAC (J.) RAPIN (M.)
Maladies métaboliques . .	} ANTOINE (B.) CROSNIER (J.) RICHEL (G.) SEBAOUN (J.)
Médecine légale	} BOURGUIGNON (A.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Neuro-chirurgie	PERTUISET (B.)
Neuro-Psychiatrie	} CAMBIER (J.) CATHALA (H.) ESCOUROLLE (R.) GAUTIER (J.-Cl.) LAPRESLE (J.) LEREBoullet (J.) PICHOT (P.) TARDIEU (G.)
Obstétrique	} GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) LEVY (J.) LEWIN (D.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) SENEZE (J.) SUREAU (C.) TCHOBROUTSKY (M^{me} G.) THOYER-ROZAT (J.)
Ophthalmologie	} AUVERT (M^{me} B.) BRÉGEAT (P.) DUBOIS (A.) FONTAINE (M^{me} M.) SARAUX (H.)
Orthopédie	} DUPARC (J.) MAURER (P.) MEARY (R.) POSTEL (M.) RAMADIER (J.)
Oto-rhino-Laryngologie . .	} DEBAIN (J.) PIALOUX (P.) SERGEANT (H.)
Parasitologie	} GOLVAN (Y.) HO THI SANG (Mlle) LAPIERRE (J.)

	MM.
Pathologie chirurgicale . . .	BARCAT (J.)
	BINET (J.-P.)
	BLONDEAU (Ph.)
	CERBONNET (G.)
	CHATELIN (G.-L.)
	DAUTRY (P.)
	DEMIRLEAU
	DUBOST (Cl.)
	FAUREL (J.)
	FLABEAU (F.)
	GALEY (J.-J.)
	GARBAY (M.)
	GARNIER (H.)
	GAUDART-d'ALLAINES (Cl. de)
	GERMAIN (A.)
	LATASTE (J.)
	LOYGUE (J.)
	MAILLARD (J.-N.)
	MERCADIER (M.)
	NATALI (J.)
	PELLERIN (D.)
	PERROTIN (J.)
	PREMONT (M.)
	ROBERT (H.)
	THOMERET (G.)
	VAYSSE (J.)
Pathologie exotique . . .	SCHNEIDER (J.)
Pathologie expérimentale . . .	BERTHAUX (P.)
	COTTENOT (Fr.)
	LËPER (J.) Pr. s. ch.
	MAURICE (J.)
	MIKOL (Cl.)
Pathologie médicale . . .	PAUPE (J.-R.)
	ACAR (J.)
	AUQUIER (L.)
	AUSSANNAIRE (M.)
	BEAUMONT (J.-L.)
	BERNIER (J.-J.)
	BOUVIER (J.)
	BOUVRAIN (Y.)
	BRISAUD (H.)
	BROCARD (H.)
	BUGE (A.)
	CANIVET (J.)
	CARLOTTI (J.)
	CATINAT (J.)
	CHRÉTIEN (J.)
	CLOAREC (M.)
	COBLENTZ (B.)
	CONTAMIN (F.)
	COURY (C.)
	DEBRAY (J.)
	ÉTIENNE (J.-P.)
	FREZAL (J.)
	FRITEL (D.)
	FUNCK-BRENTANO (J.-L.)
	GRIVAUX (M.)
	HAZARD (J.)
	HENNEQUET (A.)
	HIMBERT (J.)
	HOUSSET (E.)
	LAGRUE (G.)
	LESOBRE (R.)
	LEVEQUE (B.)
	MACREZ (C.)
	MOREAU (L.)
	NENNA (A.)
	NICK (J.)
	POULET (J.)
	ROYER (P.)
	TCHERDAKOFF (Ph.)
	THIBAUT (Ph.)
	TOURNEUR (R.)
	VILLIAUMEY (J.)
	WOLFROMM (R.)

	MM.
Pédiatrie-Puériculture . . .	ALAGILLE (D.)
	ALISON (J.)
	CANLORBE (P.)
	GORIN (R.)
	LAFOURCADE (J.)
	LEPERCQ (G.)
	LESTRADET (H.)
	MALLET (R.)
	MANDE (R.)
	MINKOWSKY (A.)
	MOZZICONACCI (P.)
	POLONOVSKI (C.)
	REY (J.)
Pharmacologie	RIBIERRE (M.)
	ROSSIER (A.)
Physiologie	VIALATTE (J.)
	BOISSIER (J.)
Physique médicale	LECHAT (P.)
	BARRES (G.)
	DURAND (J.)
	GIRARD (Fr.) m. conf.
	HUGELIN (A.)
	LAURENT (D.)
	SCHERRER (J.)
	pr. s. ch.
	VASSEUR (B.)
	CHANTEUR (J.)
Pneumo phtisiologie	COURSAGET (J.)
	GREMY (F.) m. conf.
	MILHAUD (G.)
	PAGÈS (J.-Cl.)
	PELLERIN (P.)
	ROUCAYROL (J.-C.)
	pr. s. ch.
	TUBIANA (M.) m. conf.
	DECROIX (G.)
	ISRAEL (L.)
Psychiatrie infantile	MEYER (A.)
	RENAULT (P.)
	SORS (Ch.)
Radiologie médicale	DENIKER (P.)
	DUCHE (D.)
	FLAVIGNY (H.)
Rhumatologie	DUBOST (J.)
	LEFEBVRE (J.)
Stomatologie	MICHEL (J.-R.)
	MASSIAS (P.)
	CAUHEPE (J.)
	CERNEA (P.)
	CHAPUT (M ^{me} A.)
	m. c. agr.
Thérapeutique	GREPY (Cl.)
	FLEURY (R.)
	GRELLET (M.)
	CHASSAGNE (P.)
Urologie	FOUET (P.)
	LABET (R.)
	MARCHE (J.)
	AUVERT (J.)
	MOULONGUET (A.)
	QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

MM.		MM.	
Anatomie	DEBEYRE (J.)	Clinique ophtalmologique	DESIGNES (P.)
Clinique chirurgicale . . .	VERNE (J.-M.)	Clinique pédiatrique et pué- riculture	LAPLANE (R.)
Clinique médicale	{ RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)	Clinique psychiatrique . .	BARUK (H.)
Clinique obstétricale . . .	{ GRASSET (J.) MAYER (M.) MORIN (P.)	Clinique urologique . . .	KUSS (R.)

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. — CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE { BOLTANSKI (E.) LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseiller administratif	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)
Bibliothécaires	{ Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlle LAURENT (H.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS,

A MON EPOUSE,

A MES ENFANTS,

A MA FAMILLE,

A MES AMIS.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur Etienne BERNARD

Professeur de la Clinique de Tuberculose de la

Faculté de Médecine de Paris

Médecin des Hôpitaux

qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de cette
Thèse.

Hommage respectueux.

A Monsieur le Docteur R. ISRAEL-ASSELAIN

Professeur au Collège de Médecine des Hôpitaux

Médecin des Hôpitaux

Chef du Service des Maladies Respiratoires du
Centre Médico-chirurgical FOCH,

qui nous a conseillé de traiter ce
sujet et a mis à notre disposition
les malades et les archives de son
Service.

Qu'il trouve ici le témoignage
de notre gratitude et de notre profond
respect.

A Monsieur le Docteur J. CHEBAT

Médecin de l'Hôpital FOCH

auprès de qui nous avons toujours
trouvé conseils et encouragements.

Toute notre gratitude.

A Monsieur le Professeur P. DELAVEAU

Chef du Laboratoire de Biologie du Centre
Médico-chirurgical FOCH

et A Mademoiselle A. BAILLET

Chef de Laboratoire à la Faculté de Médecine de
PARIS,

Chef-adjoint du Laboratoire de Biologie du Centre
Médico-chirurgical FOCH,

qui ont pratiqué les mesures de
résistance citées dans cette Thèse
et sous les conseils de qui nous
avons rédigé le chapitre intéressant
leur spécialité.

En témoignage de notre respect
et de notre reconnaissance.

A Monsieur le Docteur R. THIBIER

Médecin Directeur du Centre Edouard RIST

qui a bien voulu nous faire profiter
de son expérience des résistances
primaires.

En témoignage de notre
reconnaissance.

A Monsieur le Docteur J. GROSSET

Assistant de l'INSTITUT PASTEUR

qui a bien voulu nous faire participer
à ses connaissances des problèmes
bactériologique des résistances
primaires.

En témoignage de notre gratitude.

A tous nos Maîtres des HOPITAUX DE PARIS
dont nous avons eu l'honneur d'être l'externe :

Monsieur le Professeur P. MORIN
Monsieur le Docteur SEILLÉ
Monsieur le Docteur WEISSMANN-NETTER
Monsieur le Docteur ANTONELLI
Monsieur le Docteur FOUQUET

En témoignage de notre respect et
de notre reconnaissance pour
l'enseignement qu'ils nous ont
prodigué.

A Monsieur le Docteur A.F. LEMANISSIER

Chef du Service de Pneumologie et Phtisiologie du
Centre Hospitalier du MANS

auprès duquel nous avons trouvé
toute l'aide et tout l'appui
nécessaire à la réalisation de ce
travail.

Qu'il trouve ici le témoignage
de notre profonde reconnaissance.

A tous les Médecins du CENTRE HOSPITALIER du MANS

dont nous avons eu l'honneur d'être l'Interne .

En témoignage de notre gratitude.

H I S T O R I Q U E

L'introduction, dans le traitement de la tuberculose, de substances actives in vitro et in vivo sur le bacille de Koch, constitua une véritable révolution.

Tous les espoirs furent permis, mais assez vite il fallut s'apercevoir que le bacille s'adaptait à ces thérapeutiques, que des souches résistantes se créaient et se transmettaient. L'organisme lui-même, sous l'influence de ses substances antibiotiques, réagissait et les processus de guérison n'étaient pas obligatoirement bénéfiques pour le malade.

Si l'introduction de l'antibiothérapie fit naître de nombreux espoirs, elle suscita, et suscite toujours de très nombreuses questions.

Tout était à apprendre dans les interactions complexes de ces trois éléments : le bacille de Koch - le malade - l'antibiotique.

En France, la STREPTOMYCINE fut introduite en 1946, mais depuis deux ans déjà les auteurs américains l'expérimentaient.

Sous monothérapie les souches résistantes apparurent rapidement, et des travaux américains (DYE et JENKINS) montrèrent que, après un traitement à la STREPTOMYCINE seule, à la dose de 1 g. par jour, pendant quatre mois, 60 à 90 % des sujets restaient bacillifères et expectoraient des bacilles streptomycino-résistants.

L'acide Para-Amino-Salicylique fut utilisé à partir de 1944 (JORGEN LEHMANN et VALENTIN) et c'est à J. PARAF que revint le mérite de l'introduction en France.

La résistance du bacille de KOCH au P.A.S. fut longtemps discutée elle semblait tardive, inconstante, labile.

N. RIST, J. COTTET et J. VERAN précisèrent ces données. Ces auteurs démontrèrent, en effet, que la résistance au P.A.S. était loin d'être rare. Dans leur expérimentation après 126 jours de traitement au P.A.S. isolé, ils trouvèrent 81 % de souches de bacilles de Koch résistants.

L'annonce de l'activité antituberculeuse de l'ISONIAZIDE fut faite au public en février 1952. Les premiers travaux le présentèrent comme une drogue d'une rare efficacité, mais il fallut, là encore, constater que la résistance s'instaurait vite et fortement, comme en rançon de l'activité du produit.

N. RIST démontra qu'il était facile, par des repiquages successifs, d'obtenir in vitro des souches 100 et 1.000 fois moins sensibles à l'ISONIAZIDE que des souches normalement sensibles.

In vivo, E. BERNARD, B. KREIS et Mme O'BRIEN, prouvèrent que sous un traitement d'ISONIAZIDE seuls les bacilles perdaient leur sensibilité et devenaient résistants à 1 mcg/ml dans 15 % des cas après 1 mois, 58 % après 2 mois et 84 % après 3 mois.

Il fallait absolument trouver un remède à cette sélection de variants résistants. Ces substances antibiotiques constituaient un immense progrès thérapeutique mais leur efficacité s'émoussait rapidement.

Leur association à deux, voire à trois, devait théoriquement constituer un excellent barrage à l'apparition des résistances; en pratique, et pour des raisons variées, elle ne fit pas disparaître totalement, mais amenuisa considérablement le risque de sélection des souches résistantes.

Ainsi il était bien établi que chez certains malades traités par antibiothérapie simple ou associée des bacilles résistants pouvaient apparaître dans l'expectoration. De tels bacilles pouvaient-ils reproduire la tuberculose chez un sujet sain; allait-on assister à l'apparition de tuberculose à bacilles résistants d'emblée ?

Tout d'abord des cas isolés furent relatés :

- Le premier, en 1949, fut publié par FURTOS et DOANE : Ces auteurs découvrirent chez une infirmière de 35 ans une tuberculose pulmonaire à bacilles d'emblée streptomycino-résistants.
- En France les premiers cas furent publiés en 1950 (BRUN - VIALLER, PIECHAUD, FREOUR, CANETTI - SAENZ - THIBIER).

L'observation de ces derniers auteurs est particulièrement intéressante car elle relatait l'histoire d'une jeune fille, aide-laborantine dans un laboratoire où s'effectuaient des mesures de résistance de bacilles tuberculeux et chez qui la cuti réaction était positive depuis 1946, date à laquelle les bacilles résistants n'avaient pu exister.

Il y avait tout lieu de supposer qu'il s'agissait d'une tuberculose de réinfection à bacilles streptomycino-résistants d'emblée.

Plus tard on observa des résistances primaires au P.A.S., à l'ISONIAZIDE, et il fut bien établi que sous antibiothérapie simple ou associée un malade pouvait rester bacillifère, et émettre après un laps de temps variable des bacilles résistants. Ces bacilles conservaient leur caractère résistant et étaient capables de recréer la maladie chez un autre sujet.

Ainsi peu à peu on prit conscience, et on s'inquiéta de la fréquence des résistances primaires, et tandis que les techniques bactériologiques de mesure de résistance allaient se perfectionnant, que la genèse, les propriétés, de ces nouveaux bacilles étaient mieux comprises, les résultats de grandes enquêtes furent publiés.

Citons les travaux de BOGEN, qui colligea une cinquantaine de statistiques publiées jusqu'en 1958, et donne un pourcentage maximum de résistance primaire de 5 à 6 %.

MEISNER, en Allemagne Occidentale, sur 1233 malades observés de 1956 à 1959 donne avec des critères très sévères 2,8 % de malades résistants.

Le MEDICAL RESEARCH COUNCIL publie, dans une enquête menée en Grande-Bretagne, le pourcentage de 4,5 %.

Aux Etats-Unis en 1955 CHAVES découvre 6,5 % de résistance dans les Hôpitaux municipaux de New-York.

En France, le Professeur E. BERNARD publie le pourcentage de 5,1 % de souches résistantes sur 707 cultures venant de malades entrés dans son Service de 1954 à 1957.

Ces enquêtes ne furent pas menées que dans des pays où la lutte antituberculeuse était bien, et depuis un certain nombre d'années, organisée; elles intéressent également les pays dits "sous-développés".

Notons des chiffres obtenus par le CENTRE DE CHIMIOThERAPIE ANTITUBERCULEUSE de MADRAS en 1957 : 3,6 % de souches résistantes à l'ISONIAZIDE et 2,6 % au P.A.S.

E, 1956 en Afrique-Orientale étaient retrouvés 7,9 % de patients résistants à l'ISONIAZIDE et 2,9 % au P.A.S.

- Enquête Nationale, mais aussi Internationale, sous l'égide de l'UNION INTERNATIONALE CONTRE LA TUBERCULOSE, RIST et CROFTON, au terme de sondages intéressant 17 pays différents, avançaient le chiffre de 6,5 % de résistance à 1 antibacillaire et 1,5 % à 2 antibacillaires (1960).

Ces études ne portèrent pas que sur la fréquence dans le temps et dans l'espace des résistances, mais aussi sur leurs incidences thérapeutiques et évolutives, sur leur dépistage; la prévention de leur apparition; sur leurs aspects plus particuliers dans certaines formes de la maladie tuberculeuse : Primo-infection (DEBRE - NOUFFLARD - GERBEAUX), Méningite (FOUQUET - HEIMANN).

L'étude des résistances primaires apportait un test précis pour suivre la contamination interhumaine et vérifier ainsi certaines données de la phthisiogenèse.

Ce fut à l'occasion du 16ème Congrès International de la Tuberculose qui eut lieu à TORONTO que se fit la synthèse de ces données éparses.

Des mesures prophylactiques et thérapeutiques furent proposées, car si la fréquence de ces résistances n'était pas en soi alarmante - et il s'agissait le plus souvent de mono résistance -, l'accroissement de leur taux était des plus inquiétant .

Allait-on voir se créer un vaste réservoir de bacilles résistants et les tuberculoses à bacilles sensibles devraient-elles être remplacées par des tuberculoses à bacilles résistants ?

Assurément la lutte contre la multiplication des résistances primaires est urgente. Elle doit commencer dès le dépistage de la maladie; en consultation privée, comme en dispensaire; elle doit continuer dans les premiers mois de traitement - c'est dire l'importance du Service Hospitalier -; elle doit enfin s'achever en Sanatorium.

C'est pour cela qu'il nous a paru particulièrement intéressant d'étudier dans un Service Hospitalier normal de Paris, où la mesure de résistance était faite systématiquement chez tout malade entrant, les incidences statistiques, cliniques, thérapeutiques et parfois épidémiologiques des résistances primaires .

MATERIELS ET METHODES

1 - LE MALADE :

Cette étude porte sur les malades tuberculeux, considérés comme "neufs", entrés dans le Service de Pneumo-Phtisiologie du Centre Médico Chirurgical FOCH à SURESNES (Service du Docteur ISRAEL-ASSELAIN), du 1er janvier 1961 au 30 septembre 1962.

Chez chaque tuberculeux pulmonaire, neuf ou déjà traité, est mise en route, dès l'entrée, de façon systématique, avec les produits recueillis soit dans l'expectoration, soit dans le liquide du tubage gastrique, une culture.

Pendant la période de janvier 1961 à septembre 1962, 202 cultures appartenant à des malades n'ayant jamais reçu de traitement antibiotique antituberculeux ont poussé. Et c'est à partir de ces 202 cultures que des mesures de résistance ont été effectuées.

Il ne nous a pas été possible d'étudier la fréquence des résistances à un ou deux antibiotiques chez des malades neufs pour ce ou ces mêmes antibiotiques mais en ayant déjà reçu d'autres.

E, effet, il nous a parfois été très difficile d'affirmer qu'un malade n'avait jamais reçu d'antibiotique antituberculeux; ceci concerne essentiellement la STREPTOMYCINE, qui est administrée en bien d'autres circonstances que la tuberculose.

Chez des malades porteurs d'une tuberculose de première atteinte et donc n'ayant, à l'exclusion de la STREPTOMYCINE, aucune raison d'avoir reçu des drogues antibacillaires, il existe déjà un certain risque d'erreur. Ce risque est, pensons-nous, beaucoup plus grand chez des

malades rechutant, ou dont la guérison tarde, car le malade peut ignorer avoir reçu tel ou tel antibiotique; son dossier peut ne pas le mentionner; tel médicament peut ne pas être pris à l'insu du médecin.

Quels sont donc ces malades ?

Ils se répartissent de la façon suivante :

- a) - Sexe : 150 hommes (75 %) 52 femmes (25 %)
- b) - Age : Les âges s'étagent entre 18 et 78 ans; notons que les sujets jeunes sont de beaucoup les plus fréquents et que la grande majorité de nos malades ont entre 25 et 50 ans. L'âge moyen est de 39 ans et 8 mois.
- c) - Nationalité :

Il nous a paru intéressant d'isoler, d'une part, les Français, d'autre part, les sujets étrangers transplantés.

- Français : 156, soit 77,3 %
- Transplantés : 46, soit 22,7 %

Dans ce groupe nous dénombrons :

- 35 Nord-Africains 17,3 % 34 hommes, 1 femme
- 8 Portugais ou Espagnols 5 hommes, 3 femmes
- 2 Polonais
- 1 Hongrois.

Ces derniers groupes réunis constituent 5,4 % de l'effectif.

Le Groupe des Nord-Africains forme une catégorie spéciale du fait de leur arrivée souvent récente en France, de la séparation d'avec leur famille (en témoigne la rareté des femmes); des mauvaises conditions d'habitat, de nourriture avec souvent des troubles digestifs associés, de travail - en règle ils sont manoeuvres.

Par contre dans ce groupe l'influence de l'éthylisme est infiniment moins forte que chez l'ouvrier métropolitain.

Ce groupe homogène et particulier mérite cependant d'être inclus dans cette étude de par son nombre même.

La tuberculose du Nord-Africain est une rencontre très fréquente dans un service hospitalier de grande ville. Elle constitue une composante importante de la tuberculose en France.

d) - Le milieu social - Le travail :

Ce sont, en règle, des habitants de la banlieue Ouest industrielle de Paris (Rueil-Malmaison - Puteaux - Nanterre - Suresnes).

Tous ont un logement - presque toutes les femmes travaillent; les situations financières sont modestes, et même pauvres.

e) - Circonstances de découverte de la maladie :

Près de la moitié des malades (47 %) sont dépistés à l'occasion d'un examen systématique (Visite d'embauche; visite annuelle de Médecine du Travail). Ces malades sont alors très souvent directement adressés dans le Service, sans traitement préalable.

L'anamnèse de ces malades retrouve fréquemment quelques signes fonctionnels ou généraux qui n'avaient pas, de par leur discrétion, motivé une consultation.

Les malades restants (53 %) sont découverts soit à l'occasion de troubles de l'état général, soit à l'occasion des signes fonctionnels respiratoires.

- 5 malades ont été dépistés à l'occasion d'une hémoptysie;
2 à l'occasion de virage de cuti réaction chez leurs enfants.

C'est parmi ce groupe de malades qu'une thérapeutique a parfois été instituée par le médecin de famille. Nous n'avons inclus dans notre statistique que les cas où la durée du traitement n'avait pas excédé 15 jours (6 fois).

Parmi ces 202 malades, 8 étaient hospitalisés pour une rechute ou une récurrence. La tuberculose initiale n'avait été traitée que par le repos et la collapsothérapie. Ces malades n'ayant pas dû recevoir d'antibiotiques ont été considérés comme malades neufs.

f) - Devenir des malades :

Tous nos malades, après un séjour de 2 à 4, en règle 3 mois, quittent le Service et vont en Sanatoria.

Le Sanatorium reçoit un extrait du dossier hospitalier comportant l'histoire, le bilan initial clinique, radiologique, biologique, bactériologique avec mesures de résistance, le relevé des thérapeutiques effectuées dans le Service et leurs premiers résultats.

Le Médecin Directeur du Sanatorium envoie au Service des nouvelles du malade, et surtout lors du départ de ce dernier une fiche médicale de sortie relatant toute l'évolution de la tuberculose.

g) - Examen Clinique :

L'examen clinique, lors de l'admission, se fait selon les normes habituelles. Chaque fois que cela a été possible nous sommes allés interroger minutieusement le malade, avant tout sur l'éventualité d'un traitement par les drogues antibacillaires, ensuite sur ses antécédents personnels et familiaux, la notion d'un contage, la date de virage de ses réactions tuberculiniques, la vaccination éventuelle par le B.C.G.

Dans tous les autres cas nous avons puisé ces renseignements dans l'observation hospitalière du malade.

Nous nous sommes ainsi rendu compte de quelques risques d'erreur.

S'il est relativement facile d'éliminer un traitement par le P.A.S., l'ISONIAZIDE, quoique ses formes soient variées, il est plus difficile de prouver que le malade n'a jamais reçu de STREPTOMYCINE.

Les malades bien souvent ignorent le nom des médicaments prescrits, et nombre d'entre eux ont reçu, à l'occasion d'accidents du travail, de pneumopathie aiguë, de suites de fausses couches, des injections intra musculaires.

L'immense majorité des malades n'a de souvenirs que très flous sur leurs antécédents lointains et ne se souvient plus de la date de virage de la cuti réaction (lorsque celle-ci a été pratiquée) et des vaccinations reçues.

L'interrogatoire est difficile chez un malade parlant et comprenant mal la langue française. C'est une des raisons qui nous a poussé à grouper à part les malades étrangers.

2 - LE BACILLE DE KOCH :

Chaque fois que cela a été possible, l'étude de la résistance du germe a été entreprise avant l'administration de toute thérapeutique anti-tuberculeuse. Rares, avons-nous déjà dit, sont les malades ayant déjà reçu un traitement préalable et toujours de courte durée.

a) - La Technique : la technique adoptée est celle préconisée par N. RIST.

Le prélèvement initial porte soit sur l'expectoration, soit sur un fragment de pus du liquide de tubage gastrique, le matin à jeun. Ce prélèvement est d'abord traité 12 h. par une solution de soude à 4 %, puis centrifugé. Le culot est de nouveau traité par la soude et neutralisé. Quatre tubes de milieu de LOWENSTEIN-JENSEN sont ensemencés avec ce produit final et portés à l'étuve. Les cultures sont examinées chaque semaine et les cultures négatives éliminées au bout de cinquante jours. (Les cultures provenant des liquides pleuraux, des pus, des liquides céphalo-rachidiens, ne sont éliminées qu'après soixante jours d'étuve).

La mesure de résistance est effectuée à partir de colonies de cette culture. Il s'agit d'une méthode indirecte et quantitative, la technique utilisée par le laboratoire du Centre Médico-Chirurgical FOCH est actuellement la suivante :

- Il est prélevé, sur la culture initiale, à peu près 5 mg. de colonies, ce prélèvement porte sur le plus grand nombre possible de colonies.

- Ces 5 mg. sont portés dans un ballon à billes, agités 30 secondes à 1 minute, additionnés de 0,5 ml d'eau bidistillée stérile, agités 30 secondes, additionnés encore de 4,5 ml d'eau stérile et agités enfin quelques secondes.

- Par comparaison néphélométrique avec une suspension étalon de B.C.G. à 1 mg. de bacilles par ml, le titre de la suspension à étudier est amené, par adjonction d'eau bidistillée à 1 mg/ml.

Sont alors préparés 5 tubes, contenant 4,5 ml d'eau bidistillée stérile.

Dans le premier tube on introduit 0,5 ml de la suspension à 1 mg/ml; ce tube contient donc 0,1 mg. de bacilles de Koch par ml.

On prend alors 0,5 ml dans ce premier tube et on les porte dans le second, qui contient alors 0,01 mg de bacilles de Koch par ml, et ainsi de suite pour les 3 tubes restants.

Les 5 tubes en fin de manipulation, contiennent alors :

10^{-1} mg. 10^{-2} mg. 10^{-3} mg. 10^{-4} mg. et 10^{-5} mg. de B.K. par ml.

Cesensemencements sur les tubes de culture contenant un milieu de LOWENSTEIN-JENSEN et l'antibiotique, sont effectués avec 0,1 ml de la suspension prélevée dans le 2ème et le 4ème tube.

On a doncensemencé : 10^{-3} mg. de bacilles de Koch, et 10^{-5} mg. de bacilles de Koch.

Parallèlement à cesensemencements sur les tubes contenant un antibiotique, sont pratiqués desensemencements sur des tubes témoins ne contenant qu'un milieu de LOWENSTEIN-JENSEN.

Pour une mesure de résistance aux 3 antibiotiques

(P.A.S., ISONIAZIDE, STREPTOMYCINE) onensemence habituellement :

- 2 tubes témoins, contenant 10^{-3} mg. de bacilles de Koch
- " " " " 10^{-5} mg. de bacilles de Koch
- " " e e 10^{-6} mg. de bacilles de Koch (0,1 ml issu du 5ème tube).

Pour une mesure de résistance aux 7 antibiotiques,

il faut :

- 4 tubes témoins contenant 10^{-3} mg. de bacilles de Koch
- " " " " 10^{-5} mg. de bacilles de Koch
- 2 " " " " 10^{-6} mg. de bacilles de Koch

Tous ces milieux de culture sont préparés par l'INSTITUT PASTEUR de LILLE.

Les échelles de concentration en antibiotiques sont les suivantes (antibiotiques introduits avant coagulation) :

- ISONIAZIDE (mcg/ml) :

0,1 0,2 0,5

- STREPTOMYCINE (Dihydro Streptomycine effectivement incorporée en mcg/ml) :

1 2 4

- ACIDE PARA AMINO SALicylique (mcg/ml) :

0,12 0,25 0,50

- VIOMYCINE (mcg/ml) :

15 20

- CYCLOSERINE (mcg/ml) :

15 20 30

- KANAMYCINE (mcg/ml) :

5 10 15 20

- ETHIONAMIDE (mcg/ml) :

10 20

Ces tubes sont alors portés en étuves, laissés à 37°, en position horizontale capuchonnés au bout de 48 heures; la lecture est effectuée au bout de 4 semaines.

Après dénombrement du nombre de colonies sur les tubes témoins, et comparaison de ce nombre avec celui des colonies sur les tubes contenant l'antibiotique, il est aisé de déduire la teneur de la souche en bacilles résistants.

Il est intéressant de posséder plusieurs tubes témoins contenant le même poids de bacilles de Koch car une différence excessive du nombre de colonies sur chacun de ces tubes ferait suspecter une erreur. De même l'étude des 2 tubes contenant 10^{-6} mg. de bacilles de Koch permet d'effectuer une vérification supplémentaire et un dénombrement plus facile.

Les bacilles d'un malade sont toujours étudiés avec les tubes d'un même lot.

Si la culture initiale est trop pauvre, il est pratiqué autant de fois que nécessaire à un repiquage.

Enfin, une fois par mois il est pratiqué une mesure de résistance de la souche H. 37 RV par les mêmes techniques, sur les mêmes tubes, dans les mêmes conditions.

Il n'a pas toujours été utilisé par le laboratoire le milieu fourni par l'INSTITUT PASTEUR de LILLE. En fait, la majorité des anti-biogrammes de cette étude ont été mesurés avec des milieux préparés par P. COLETOS, de l'INSTITUT PASTEUR de PARIS, milieu de LOWENSTEIN-JENSEN, en tubes de LEGROUX imprégnés en surface d'antibiotique.

Les échelles de concentration étaient les suivantes :

- ISONIAZIDE	(mcg/cm ²)	0,1	0,5	1	puis, à partir de juillet 1961 :	
		0,2	0,5	1		
- STREPTOMYCINE	(mcg/cm ²)	1	5	10		
- P.A.S.	(mcg/cm ²)	0,1	0,5	1		
- VIOMYCINE	(mcg/cm ²)	10	20			
- KANAMYCINE	(mcg/cm ²)	5	10	15	20	
- ETHIONAMIDE	(mcg/cm ²)	10	20			
- CYCLOSERINE	(mcg/cm ²)	10	20			

C'est afin de présenter des résultats homogènes que nous avons exprimé nos résultats en mcg/ml. Nous avons utilisé, pour effectuer la conversion, un tableau de M. RIST qui donne les taux critiques de résistance in vitro selon les différents milieux.

De ce tableau il ressort notamment qu'il suffit de doubler le taux d'antibiotique exprimé en mcg/cm² pour obtenir le taux correspondant en mcg/ml. Ceci n'est valable que pour le milieu de LOWENSTEIN-JENSEN.

ANTIBIOTIQUE	MILIEUX SOLIDES (LOWENSTEIN)		~ MILIEUX LIQUIDES	
	<u>Lecture au 28ème jour.</u>		Ensemencements 0,01 mg de B.K.	
	Antibiotique ajouté <u>avant</u> coagulation (mcg/ ml)	Antibiotique ajouté <u>après</u> coagulation (mcg/ cm ²)	YOUMANS mcg / ml	DUBOS mcg / ml
STREPTOMYCINE	2	1	1	0,2
ISONIAZIDE	0,1	0,05	0,15	0,15
P.A.S.	0,2	0,1	1	1
VIOMYCINE	20	10	15	1
KANAMYCINE	15	7,5	1	5
CYCLOSERINE	20	10	20	20
ETHIONAMIDE	20	10	2,5	7,5

- Taux critiques de résistance in vitro : Les bacilles capables de se multiplier en présence des concentrations indiquées peuvent être considérés comme résistants chez l'homme aux doses usuelles des médicaments. La croissance de quelques bacilles d'une souche en présence du taux critique n'implique pas que la souche soit résistante en clinique.

b) - Les critères de résistance :

Nous avons considéré comme souche résistante :

- à l'isoniazide : toute souche contenant au moins 10 % de bacilles résistants à 0, 1 mcg/ml d'isoniazide, ou contenant 1 % de résistants à 0,2 mcg/ml. ;
- à la streptomycine : toute souche contenant au moins 10 % de bacilles résistants à 2 mcg/ml, ou contenant 1 % de résistants à 4 mcg/ml. ;
- au P.A.S. : toute souche contenant 10 % de bacilles résistants à 0,25 mcg/ml, ou 1 % de résistants à 0,5 mcg/ml. ;

- à l'éthionamide : toute souche contenant 50 à 100 % de bacilles résistants à 10 mcg/ml, ou contenant 10 % de bacilles résistants à 20 mcg/ml.;
- à la kanamycine : toute souche contenant 50 à 100 % de bacilles résistants à 10 mcg/ml, ou contenant 10 % de résistants à 20 mcg/ml.;
- à la cyclosérine : toute souche contenant 50 à 100 % de bacilles résistants à 20 mcg/ml.;
- à la viomycine, enfin : toute souche contenant 10 % de bacilles résistants à 30 mcg/ml, ou 100 % à 20 mcg/ml.

Ces critères sont ceux adoptés par G. CANETTI et J. GROSSET, après étude quantitative d'un grand nombre de souches sensibles, isolées chez des malades jamais traités (souches dites "sauvages") et d'un grand nombre de souches résistantes isolées chez des malades traités. Ces auteurs ont observé que dans une souche normale de *mycobacterium tuberculosis* il existe normalement :

- moins de 0,01 % de bacilles résistants à 0,2 mcg/ml d'ISONIAZIDE
- moins de 1 % de bacilles résistants à 2 mcg/ml de STREPTOMYCINE
- moins de 1 % de bacilles résistants à 0,25 mcg/ml de P.A.S.
- moins de 10 % de bacilles résistants à 10 mcg/ml d'ETHIONAMIDE
- moins de 10 % de bacilles résistants à 20 mcg/ml de CYCLOSERINE
- moins de 10 % de bacilles résistants à 20 mcg/ml de VIOMYCINE
- moins de 10 % de bacilles résistants à 10 mcg/ml de KANAMYCINE.

En effet, toute souche de *mycobacterium tuberculosis* contient normalement un certain pourcentage de variants résistants. Ce nombre est suffisamment faible pour que, en général, une thérapeutique bien conduite empêche les germes résistants de se multiplier et de remplacer les germes sensibles.

Si la souche contient un pourcentage anormalement grand de variants résistants à des taux anormalement élevés d'antibiotique, on peut affirmer à coup sûr que la souche est résistante; il s'est produit à l'intérieur de la souche une multiplication de bacilles résistants aux

dépens de bacilles sensibles. Une thérapeutique identique à la précédente ne sera pas obligatoirement inefficace, mais comportera néanmoins un risque d'échec beaucoup plus fort que si elle était appliquée à une tuberculose à bacilles normalement sensibles.

Si la résistance du bacille recueilli dans l'expectoration est facilement mesurable, il n'est pas prouvé que tous les bacilles intra-lésionnels du malade lui soient identiques, en plus ou en moins.

La résistance d'une souche bacillaire est mesurable, mais l'action de l'antibiotique sur ces bacilles dépend de bien des facteurs : De leurs nombres dans les lésions, de la concentration des antibiotiques au contact de ces bacilles, concentration qui dépend elle-même de la lésion, de la localisation du bacille (bacille intracellulaire), du métabolisme de l'antibiotique, des doses prescrites que l'on connaît et des doses effectivement prises que l'on ignore.

La résistance du germe entre pour sa part dans ce concours de facteurs qui détermineront le résultat final; mais avec bien des facteurs inconnus ou non appréciables en pratique phthisiologique courante.

C'est pour cela que nous avons choisi des critères statistiques fondés uniquement sur une étude bactériologique, car ces facteurs sont les seuls qui dans l'état actuel des choses peuvent être fixés à partir de faits mesurables.

Mr M. Jean, 55 ans - Manoeuvre - N° 1 -

- Ce malade, qui ne possède aucun passé pulmonaire, qui ignore l'histoire de son allergie tuberculinique, est découvert porteur d'une tuberculose pulmonaire à l'occasion d'une toux persistante, Il s'agit d'un éthylique notoire.

ILAN D'ENTREE DANS LE SERVICE (11 janvier 1961) :

- Tousse, crache un peu; est apyrétique. Pèse 56,500 kg.
- Vitesse de sédimentation : 11-25
- Les recherches de bacilles dans les crachats s'avèrent négatives par les méthodes de recherche optique.
- La culture est positive le 13 février 1961.

MESURE DE RESISTANCE :

Sensibilité normale au P.A.S. et à la STREPTOMYCINE.

- 100 % de la souche résiste à 0,1 mcg/cm² d'ISONIAZIDE (0,2 mcg/ml.)
- 100 % est sensible à 0,5 mcg/cm².

RADIOLOGIQUEMENT : Macro nodules apicaux et sous claviculaires droits.

TRAITEMENT :
- STREPTOMYCINE 3 g. par semaine
- ISONIAZIDE 450 mg. par 24 heures
- P.A.S. 15 g. par 24 heures

et à dater du 28 février 1961 :

- ETHIONAMIDE 1 g. par 24 heures.

- Le 21 mars 1961 Monsieur M. part au Sanatorium de CLAIRVIVRE, ayant grossi de 2 kg. La vitesse de sédimentation est normale, les images nodulaires ont discrètement regressé.

- IL RECOIT EN SANATORIUM la même thérapeutique. Poids et vitesse de sédimentation restent stationnaires, les bacilles de Koch ne réapparaissent pas (Cultures du 30 avril négatives) mais les images radiologiques ne se modifient plus.

- Le 26 Juin 1961, il sort sur mesure disciplinaire.

IL A RECU AU TOTAL :

- STREPTOMYCINE	70 g.
- ISONIAZIDE	82 g.
- P.A.S.	2250 g.
- ETHIONAMIDE	119 g.

Il ne sera jamais revu à la Consultation de l'Hôpital FOCH.

C O N C L U S I O N :

- Tuberculose nodulaire du lobe supérieur droit, à bacilles résistants d'emblée à l'ISONIAZIDE, chez un éthylique.
- L'antibiothérapie triple, puis quadruple, entraîne en 3 mois la négativation des cultures, mais seulement une discrète amélioration, vite stationnaire, des aspects radiologiques au bout de 5 mois.

Mlle C. Jacqueline, 26 ans - Institutrice. N° 2 -

- Le 9 décembre 1960, à une visite systématique du Service de Santé scolaire, découverte d'un nodule sous-claviculaire gauche.

Mlle C. ignore son éventuel contaminateur. Sa cuti est positive depuis l'âge de 11 ans.

BILAN D'ENTREE DANS LE SERVICE (17 janvier 1961)

- Bon état général.
- Vitesse de sédimentation : 7-15.
- Pas de bacilles dans le liquide de tubage gastrique aux examens optiques, mais la culture est positive.

RADIOLOGIQUEMENT : Nodule isolé sous claviculaire gauche.

- Le 1er février 1961 elle part au Sanatorium des ETUDIANTS à VENCE, y recevant :

- STREPTOMYCINE	1 g. tous les 2 jours
- ISONIAZIDE	450 mg. par 24 heures
- P.A.S.	15 g. par 24 heures.

- En juillet 1961 elle est en excellent état général; les cultures sont négatives depuis Mai; le petit nodule s'est rétracté et prend un aspect séquellaire.

- Mlle C. A REÇU :

- 35 g. de STREPTOMYCINE
- 270 g. de P.A.S. - Intraveineux
- 1500 g. de P.A.S. - per os
- 65 g. d'ISONIAZIDE.

- Le 26 juillet 1961 elle rentre à son domicile, continuant à prendre P.A.S. et ISONIAZIDE per os.

- Le 6 septembre 1961 elle est de nouveau hospitalisée à FOCH. Lors d'une visite de surveillance il a été constaté que le nodule avait grossi et s'était exosé.

C'est alors qu'est découverte dans le dossier la communication d'une mesure de résistance effectuée par l'INSTITUT PASTEUR de PARIS à partir d'une culture du 19 janvier 1961.

- Sensibilité normale au P.A.S.
et à la STREPTOMYCINE

- 100 % de la souche résiste
à 0,1 - 0,2 - 0,5 et 1 mcg/ml
d'ISONIAZIDE.

- A cette époque, elle est toujours en bon état général, la vitesse de sédimentation est à 1-3.

- LE TRAITEMENT ASSOCIE ALORS :

- STREPTOMYCINE 3 g. par semaine
- P.A.S. 15 g. par jour
- ETHIONAMIDE 750 mg. par jour.

- Le 7 novembre 1961 elle repart à VENCE; le petit nodule s'est fermé, a diminué, mais est stationnaire depuis 1 mois.

- AU SANATORIUM DES ETUDIANTS elle reçoit :

- KANAMYCINE, VIOMYCINE, ETHIONAMIDE, et P.A.S.
pendant 1 mois 1/2

- Puis : - KANAMYCINE, ETHIONAMIDE et P.A.S.

- Et enfin: - ETHIONAMIDE, et P.A.S.

Les cinq cultures pratiquées pendant ce deuxième séjour sont négatives.

- Mlle C. quitte VENCE le 30 avril 1962, prenant toujours :

- P.A.S. et ETHIONAMIDE.

Le nodule est à peine visible, bien rétracté, non homogène et encore un peu flou.

- ELLE A RECU, AU TOTAL :

- STREPTOMYCINE	97 g.	
- P.A.S. Intra V.	1170 g.	{ 46 g.
- P.A.S. per os	3468 g.	
- ISONIAZIDE	65 g.	
- ETHIONAMIDE	209 g.	
- VIOMYCINE	22 g.	
- KANAMYCINE	60 g.	

C O N C L U S I O N :

- Tuberculose nodulaire discrète, unilatérale, à bacilles résistants d'emblée à l'ISONIAZIDE. Les résultats de l'antibiogramme ayant été connus très tardivement la malade présentera une aggravation sous antibiothérapie double comprenant l'ISONIAZIDE, alors qu'un très bon résultat initial avait été obtenu en 6 mois sous triple association : STREPTOMYCINE - ISONIAZIDE - et P.A.S. Les bacilles avaient disparu du liquide de tubage en 3 mois 1/2. Il faudra alors 8 mois de traitement pour obtenir un résultat radiologique satisfaisant.

Mr F. Manuel, 29 ans - Maçon - N° 3 -

- Chez ce malade une tuberculose est décelée le 9 mars 1961 à l'occasion d'une hémoptysie. En fait depuis décembre 1960 Mr F. maigrissait, était fatigué. Ce malade, éthylique, vivait dans de très mauvaises conditions sociales.

÷ L'interrogatoire ne retrouvait ni date de virage de cuti-réaction, ni contaminateur.

BILAN D'ENTREE DANS LE SERVICE (9 mars 1961) :

- Tousse. L'expectoration est muco-purulante.
- Fièvre à 39°. Pèse 52 kg. pour 1,65 m.
- Vitesse de sédimentation : 55-85.
- Recherche de bacilles dans les crachats positive après homogénéisation.
- La culture est positive le 13 avril 1961.

MESURE DE RESISTANCE :

- Sensibilité normale à P.A.S., STREPTOMYCINE, ETHIONAMIDE, VIOMYCINE, CYCLOSERINE et KANAMYCINE
- 50 % de la souche résiste à 0,1 mcg par cm² d'ISONIAZIDE (0,2 mcg/ml.)
- 100 % est sensible à 0,5 mcg par cm².

RADIOLOGIQUEMENT : Lésions ulcéro nodulaires étendues, aux 2/3 supérieurs des deux champs pulmonaires. Deux géodes : une à droite, à 8 cm. de profondeur; une à gauche, à 14 cm.

TRAITEMENT :
- STREPTOMYCINE 1 g. par 24 heures
- ISONIAZIDE 600 mg. par 24 heures
- P.A.S. 15 g. par 24 heures.

- La fièvre chute rapidement; l'état général s'améliore. Les images radiologiques rétrocedent.

- Le 28 avril 1961 Mr F. quitte le Service, devant aller au Sanatorium de RIS-ORANGIS; en fait il part au Portugal, où il aurait reçu uniquement STREPTOMYCINE et ISONIAZIDE.

- Le 12 Octobre 1961, il revient à l'HOPITAL FOCH en bon état général. La vitesse de sédimentation est à 1-2 . Bacilloscopie et cultures sont négatives. La radio montre un effacement appréciable des nodules, les cavernes ont régressé des deux tiers.

TRAITEMENT : - P.A.S. 15 g. par 24 heures
 - ISONIAZIDE 600MG. par 24 heures
 - STREPTOMYCINE 3 g. par semaine
 - ETHIONAMIDE 0,75g. par 24 heures

- Le 25 Octobre il part à RIS ORANGIS, au SANATORIUM DES CHEMINOTS, où il reçoit la même thérapeutique, à l'exclusion de l'ETHIONAMIDE, arrêtée en Juin 1962.

- L'amélioration radiologique progresse, les cultures restent négatives.

- Le 10 Septembre 1962 un bilan montre un nettoyage radiologique quasi complet.

La reprise de travail est accordée pour le 24 Septembre 1962, Mr F. continuant à prendre 450 mg. d'ISONIAZIDE par 24 heures .

C O N C L U S I O N :

- Tuberculose pulmonaire cavitaire, bilatérale, aiguë, à bacilles résistants à l'ISONIAZIDE chez un malade éthylique et peu discipliné . Une triple, puis quadruple antibiothérapie parvient à négativer les cultures en 7 mois.

- Un excellent résultat radiologique sera obtenu au bout de 18 mois.

Mr M. Abdel Kafid, 30 ans - Manoeuvre - N° 4 -

- Ce malade, qui ignore tout de ses réactions tuberculiniques, travaille en France depuis 1956. Le dernier examen radiologique normal a été effectué en octobre 1960.
- En février 1961, lors d'une radioscopie de Médecine du Travail, il est découvert porteur de lésions biapicales.

BILAN D'ENTREE DANS LE SERVICE (24 mars 1961) :

- Assez bon état général. Pèse 61 kg. pour 1,64 m.; est apyrétique.
- Vitesse de sédimentation : 39-64.
- Les recherches optiques ne décèlent pas de bacilles dans le liquide de tubage, mais le 23 mai 1961 une culture est positive.

MESURE DE RESISTANCE :

- Sensibilité normale à P.A.S. et ISONIAZIDE;
- 15 % de la souche résiste à 1 mcg. par cm² de STREPTOMYCINE (2 mcg. par ml.)
- 100% est sensible à 5 mcg. par cm².

RADIOLOGIQUEMENT : Nombreux nodules, dont certains ulcérés, occupant le lobe supérieur des deux poumons.

TRAITEMENT :
- STREPTOMYCINE 3 g. par semaine
- ISONIAZIDE 450 mg. par 24 heures
" P.A.S. 15 g. par 24 heures.

- En mai 1961 le bilan radiologique décèle une amélioration débutante.
- Le 16 juin 1961 il part à RIS ORANGIS, au SANATORIUM DES CHEMINOTS.

- IL REÇOIT :

- STREPTOMYCINE 1 g. par 24 heures, mais à 60 g. des bourdonnements d'oreille font cesser cet antibiotique;
- ISONIAZIDE 450 mg. par 24 heures
- P.A.S. 10 g. par 24 heures
- ETHIONAMIDE 1 g. par 24 heures.

- Dès juin 1961 les cultures deviennent négatives. La Vitesse de sédimentation est normale (5-10); le malade reprend 5 kg. mais après une amélioration très notable les images radiologiques persistent inchangées.

- Mr M. quitte RIS ORANGIS le 10 juin 1962 et ne sera pas revu, depuis, à la consultation de l'HOPITAL FOCH.

IL A REÇU :

- STREPTOMYCINE	60 g.
- ISONIAZIDE	189 mg.
- P.A.S.	1240 g.
- ETHIONAMIDE	243 g.

C O N C L U S I O N :

- Tuberculose nodulaire des deux lobes supérieurs chez un Nord Africain, à bacilles résistants d'emblée à la STREPTOMYCINE. L'antibiothérapie triple (P.A.S., ISONIAZIDE, STREPTOMYCINE, puis : P.A.S. - ISONIAZIDE - ETHIONAMIDE), entraîne en trois mois la négativation définitive des cultures, mais une disparition incomplète des images après 14 mois de traitement.

Mr L. Roger, 20 ans - Tapissier Décorateur - N° 5 -

- Monsieur L. a reçu en 1958 la vaccination par le B.C.G. mais le résultat n'a pas été vérifié par des recherches allergiques répétées.
- En février 1961, lors d'une radioscopie de Médecine du Travail l'image pulmonaire était normale.
- En avril 1961 il est découvert porteur d'une tuberculose pulmonaire devant des troubles de l'état général et une hémoptysie.

BILAN D'ENTREE DANS LE SERVICE (4 mai 1961) :

- Malade fatigué, maigre (59 kg. pour 1 m 70); apyrétique.
- Vitesse de sédimentation : 10-24.
- Recherches de bacilles dans les crachats : rares bacilles après homogénéisation.
- La culture est positive le 20 juin 1961.

MESURE DE RESISTANCE :

- Sensibilité normale à P.A.S. et STREPTOMYCINE
- 100 % de la souche résiste à 0,5 mcg. par cm² d'ISONIAZIDE (1 mcg./ml.)
- 100 % est sensible à 1 mcg. par cm².

RADIOLOGIQUEMENT : Caverne du lobe supérieur droit, avec nombreux nodules péricavitaires envahissant le reste du lobe.

TRAITEMENT :
- STREPTOMYCINE 1 g. par 24 heures
- ISONIAZIDE 600 mg. par 24 heures
- P.A.S. 15 g. par 24 heures

- Le 7 juin 1961 Mr L. part au Sanatorium RHONE-AZUR; il a repris 3kg. et une amélioration radiologique se dessine.
- Le 19 septembre 1961, une culture ensemencée avec des produits prélevés un mois plus tôt est négative. La Vitesse de sédimentation est à 2-6; le poids à 65 kg.

- Le 12 avril 1962 un bilan radiologique montre qu'après disparition des lésions excavées du lobe supérieur droit, persistent quelques petits nodules.

- LE MALADE A REÇU :

- 185 g. de STREPTOMYCINE
- 223 g. d' ISONIAZIDE
- 2505 g. de P.A.S.

Il quitte le Sana le 11 mai 1962, continuant à prendre de l'ISONIAZIDE par la bouche.

C O N C L U S I O N :

- Tuberculose cavitaire et nodulaire du lobe supérieur droit, à bacilles résistants d'emblée à l'ISONIAZIDE.
- L'antibiothérapie triple obtient en 10 mois la négativation des cultures, et en un an un résultat radiologique satisfaisant.

Mr T. Maurice, 51 ans - Garçon de Café - N° 6 -

- Ce malade est dépisté lors d'un examen systématique.
- Sa mère est décédée de tuberculose; mais il ignore la date de virage de sa cuti réaction. L'interrogatoire ne découvre pas de notion de contag.
- Monsieur T. est un éthylique modéré.

BILAN D'ENTREE DANS LE SERVICE (13 mai 1961) :

- Tousse et crache peu.
- Pèse 58 kg.; est apyrétique.
- Vitesse de sédimentation : 3-10.
- Pas de bacilles de Koch dans les crachats par les méthodes de recherche optique.
- La cultureensemencée le 4 mai est positive le 5 juin 1961.

MESURE DE RESISTANCE :

- Sensibilité normale à P.A.S. et STREPTOMYCINE
- 100 % de la souche résiste à 0,1 mcg. par cm² d'ISONIAZIDE (0,2 mcg. par ml.)
- 100 % est sensible à 0,5 mcg. par cm².

RADIOLOGIQUEMENT : Nodules ulcérés du lobe supérieur gauche.

TRAITEMENT :
- STREPTOMYCINE 3 g. par semaine
- ISONIAZIDE 500 mg. par 24 heures
- P.A.S. 15 g. par 24 heures.

- Le 7 août 1961 il part au Sanatorium de ST-PRIVAT DES PRES. Les lésions ont régressé quelque peu; la culture du 11 août est négative et les cultures ultérieures le resteront.
- Le 16 janvier 1963, Mr T. est toujours au Sanatorium, recevant : P.A.S., ISONIAZIDE et STREPTOMYCINE. L'état général est excellent, mais persistent toujours, quelques opacités nodulaires de l'apex gauche.

C O N C L U S I O N S :

- Tuberculose nodulaire du lobe supérieur gauche, à bacilles résistants d'emblée à l'ISONIAZIDE.
- Sous antibiothérapie triple, négativation des cultures au bout de trois mois; mais persistance, après 20 mois de traitement, d'images suspectes de l'apex gauche.

Mme D. Gisèle, 27 ans - Femme de ménage - N° 7 -

- Cette malade, qui ignore la date de virage de sa cuti réaction, a présenté en 1959 un épisode pleural, traité par deux mois de repos.
 - En 1960, radiographie systématique normale.
 - Le 14 avril 1961, est découverte, lors d'un examen systématique, une tuberculose pulmonaire.
- L'enfant de cette malade, âge de 4 ans, n'a pas viré sa cuti.

BILAN D'ENTREE DANS LE SERVICE (17 mai 1961) :

- Bon état général; pèse 49 kg. pour 1,52 m. Apyrétique.
- Vitesse de sédimentation : 8-18
- Pas de bacille de Koch dans le liquide de tubage par les méthodes de recherche optique.
- Le 23 juin 1961 la culture s'avère positive.

MESURE DE RESISTANCE :

- Sensibilité normale à P.A.S., STREPTOMYCINE, KANAMYCINE, CYCLOSERINE, VIOMYCINE et ETHIONAMIDE.
- 100 % de la souche résiste à 0,1 0,5 et 1 mcg. par cm^2 d'ISONIAZIDE (2 mcg. par ml.).

RADIOLOGIQUEMENT : A gauche, nodule dense, de 1 cm. de diamètre para

- hilaire, à 6,5 cm. présentant en son centre une micro-excavation.
- Opacité pleurale axillaire, bombante, épaisse de 2 cm. sans lésions costales en regard.

TRAITEMENT : - STREPTOMYCINE 3 g. par semaine
 - ISONIAZIDE 450 mg. par 24 heures
 - P.A.S. 15 g. par 24 heures.

- Le 2 juillet 1961 il n'est pas retrouvé de bacilles. La culture commencée ce jour sera négative.

- Le 18 juillet 1961 la radio montre une discrète régression du nodule, qui n'est pas excavé. L'opacité pleurale reste identique.
- Le 20 juillet 1961, Mme D. rentre chez elle; les résultats de l'anti-biogramme étant connus, le traitement est adapté :
 - STREPTOMYCINE 3 g. par semaine
 - P.A.S. 15 g. par 24 heures
 - ETHIONAMIDE 1 g. par 24 heures.
- Le 13 décembre 1961, épisode dépressif. Un bilan est effectué à la recherche d'une atteinte méningée. Ce diagnostic sera éliminé (Vitesse de sédimentation : 2-9.
Les bacilles n'ont pas réapparu et le nodule diminue toujours.
- Le 23 décembre, elle rentre de nouveau chez elle, continuant la même thérapeutique.
- Le 15 février 1962, elle présente un nouvel accès dépressif.
- Le 11 octobre 1962, un bilan est effectué : Vitesse de sédimentation : 2-4 - Pas de bacilles, même en culture; l'opacité pleurale a disparu et ne subsiste qu'une discrète opacité para-hilaire.

C O N C L U S I O N :

- Tuberculose nodulaire unilatérale, à bacilles résistants d'emblée à l'ISONIAZIDE. Une antibiothérapie triple en permanence (P.A.S. - ISONIAZIDE - STREPTOMYCINE; puis : P.A.S., STREPTOMYCINE, ETHIONAMIDE) aboutit en deux mois à la négativation de la culture et en 17 mois à la disparition des images.
- Cette malade, sans antécédents psychiâtriques, présente sous traitement deux épisodes dépressifs.

Madame D. Marie-Thérèse, 28 ans - sans profession - N° 8 -

- En 1949 : Tuberculose pulmonaire droite, étendue, excavée, bacillifère, traitée par un pneumothorax, entretenu 6 ans, et 16 mois de cure sanatoriale à CAMBO.
- Madame D. n'aurait pas reçu d'antibiotiques.
- En mars 1961, des signes fonctionnels respiratoires et une importante altération de l'état général font découvrir des lésions évolutives.
- Cette malade ignore la date de virage de ses réactions tuberculiniques; son époux est un tuberculeux pulmonaire stabilisé; une de ses soeurs est également tuberculeuse pulmonaire stabilisée; enfin, elle a un petit garçon (9 ans 1/2) qui a été vacciné par le B.C.G.

BILAN D'ENTREE DANS LE SERVICE (29 mai 1961)

- Est apyrétique, mais était subfébrile chez elle.
- Elle a reçu 1 g. de STREPTOMYCINE et 450 mg. d'ISONIAZIDE par jour du 16 mai 1961 au 29 mai 1961, à domicile).
- Vitesse de sédimentation : 22-51.
- La recherche de bacilles de Koch dans le liquide de tubage est négative à l'examen direct; positive après homogénéisation.
- La culture est positive le 3 juillet 1961.

MESURE DE RESISTANCE :

- 80 % de la souche résiste à 2 mcg/ml de STREPTOMYCINE.

RADIOLOGIQUEMENT : Epaissement pleural droit et lésions fibro crétacées de l'apex droit, qui renferme une petite géode.

- Importante caverne du segment supérieur du lobe inférieur droit; infiltrat dense, homogène, du segment ventral du lobe supérieur droit.

TRAITEMENT :
- STREPTOMYCINE 1 g. par 24 heures
- ISONIAZIDE 600 mg. par 24 heures
- P.A.S. 15 g. par 24 heures.

- Le 4 juillet 1961 Madame D. part au Sanatorium "LES ROSES", à CHEVILLY-LARUE.
 - La vitesse de sédimentation est à : 10-18; la culture est encore positive et une nouvelle MESURE DE RESISTANCE montre que :
 - 100 % de la souche résiste à 2 mcg/ml de STREPTOMYCINE et que :
 - 100 % de la souche résiste à 1 mcg/ml d'ISONIAZIDE.
 - La malade reçoit alors : VIOMYCINE et ETHIONAMIDE.
- Ce dernier antibiotique sera abandonné le 8 janvier 1962 pour motif d'intolérance, au profit de la CYCLOSERINE mieux supportée.
- En décembre 1961, UN BILAN MONTRE que les cultures sont négatives depuis septembre;
 - que la cavité apicale droite a disparu;
 - que la cavité du lobe inférieur droit a été remplacée par une opacité homogène de taille moindre
 - et que les images d'infiltrat régressent.

La malade quitte le Sanatorium le 10 mars 1962.

- La vitesse de sédimentation est à 5-10; l'état général est excellent. Les opacités diminuent toujours.
- Elle continuera à prendre, sous surveillance médicale spécialisée :

- P.A.S.	12 g. par 24 heures
- ISONIAZIDE	600 mg. par 24 heures
- CYCLOSERINE	500 mg. par 24 heures
- VIOMYCINE	3 g. par semaine.

ELLE AVAIT REÇU jusqu'à sa sortie :

- STREPTOMYCINE	148 g.
- ISONIAZIDE	156 g.
- P.A.S.	3.000 g.
- ETHIONAMIDE	27 g.
- VIOMYCINE	90 g.
- CYCLOSERINE	20 g.

C O N C L U S I O N :

- Tuberculose pluricavitaire droite, à bacilles résistants d'emblée à la STREPTOMYCINE.
- Sous antibiothérapie triple (P.A.S., ISONIAZIDE, STREPTOMYCINE), apparaît une résistance à l'ISONIAZIDE.

Le traitement associe alors aux 3 antibiotiques : VIOMYCINE - ETHIO-
NAMIDE; puis : VIOMYCINE - CYCLOSERINE.

- Les cultures sont négatives après 4 mois de thérapeutique.
- Les images radiologiques rétrocedent de façon satisfaisante et après 10 mois d'hospitalisation la malade continue son traitement à domicile.

Mr C. Roger, 41 ans - Transporteur de Viandes - N° 9 -

- Malade dépisté à l'occasion d'un épisode "bronchitique" suivi d'altération de l'état général et d'un virage de cuti chez l'un de ses trois enfants.

Ce malade ignorait l'état de son allergie tuberculinique et son éventuel contaminateur. Il n'avait jamais reçu le B.C.G.

BILAN D'ENTREE DANS LE SERVICE (29 mai 1961) :

- Etat général altéré; pèse 74 kg. Apyrétique.
- Tousse et crache.
- Vitesse de sédimentation : 7-20.
- Recherches de bacilles de Koch dans les crachats positives après homogénéisation.
- La culture est positive le 11 juillet 1961. Il ne s'agit pas de bacilles bovins (Lapine - réaction à la Niacéine).

MESURE DE RESISTANCE :

- 100 % de la souche résistent à 20 mcg/ml au moins de STREPTOMYCINE;
- Sensibilité normale à P.A.S. et ISONIAZIDE.

RADIOLOGIQUEMENT : Nodules ulcérés du lobe supérieur gauche, qui renferme une géode.

Quelques nodules apicaux droits.

TRAITEMENT : - STREPTOMYCINE 3 g. par semaine
 - ISONIAZIDE 450 mg. par 24 heures
 - P.A.S. 15 g. par 24 heures.

- Le 28 juillet 1961, part au Sanatorium FERNAND BEZANÇON. La recherche de bacilles dans les crachats est négative, mais la culture est positive. La Vitesse de sédimentation est à : 14-75 - La caverne a régressé sur les clichés.

EN SANATORIUM IL REÇOIT :

- STREPTOMYCINE 3 g. par semaine
- ISONIAZIDE 600 mg. par 24 heures
- P.A.S. 15 g. par 24 heures.

- Le 13 février 1962, il sort prématurément pour raisons familiales.

IL a REÇU :

- 115 g. de STREPTOMYCINE
- 2760 g. de P.A.S.
- 93 g. d'ISONIAZIDE.

- L'état général est excellent, la Vitesse de sédimentation est à : 4-10; les cultures sont négatives mais persistent sur les clichés quelques images réticulo-nodulaires du lobe supérieur gauche.

C O N C L U S I O N :

- Tuberculose à bacilles résistants d'emblée à la STREPTOMYCINE, prédominant au lobe supérieur gauche, où existe une géode.
- L'antibiothérapie triple entraîne, au bout de 7 mois, la disparition des bacilles dans les crachats, et un résultat radiologique très appréciable après 8 mois de traitement.

Mr B. Jean-Claude, 24 ans - Machiniste R.A.T.P. - N° 10 -

- Chez ce malade, qui n'a jamais reçu la vaccination par le B.C.G. et sait sa cuti positive depuis son entrée à la R.A.T.P. Les examens radioscopiques de Médecine du Travail se sont avérés normaux de 1954 à 1960.

- Le 7 juillet 1961 une tuberculose pulmonaire est découverte à l'occasion de troubles de l'état général.

Un traitement est institué le 20 juillet 1961.

Le 29 juillet 1961 Monsieur B? entre dans le Service.

BILAN D'ENTREE DANS LE SERVICE (29 juillet 1961) :

- Etat général moyen; 55 kg pour 1,63 m. Pas de fièvre.
- Tousse et crache.
- Vitesse de sédimentation : 38-72.
- Dans les crachats sont découverts quelques bacilles de Koch après homogénéisation.
- La culture est positive le 28 août 1961.

MESURE DE RESISTANCE :

- Sensibilité normale à P.A.S., STREPTOMYCINE, KANAMYCINE, VIOMYCINE, CYCLOSERINE, ETHIONAMIDE.
- 100 % de la souche résiste à 0,2 mcg/cm²
- 15 % résiste à 0,5 mcg/cm² (1 mcg/ml) d'ISONIAZIDE
- 100 % est sensible à 1 mcg/cm².

RADIOLOGIQUEMENT :

- A gauche = Nombreux nodules disséminés dans les deux tiers supérieurs du champ pulmonaire.
- A droite = Nodule ulcéré de tout le lobe supérieur avec plusieurs cavernes, dont une de 1,5 cm. de diamètre.

TRAITEMENT :

- STREPTOMYCINE 1 g. par 24 heures
- ISONIAZIDE 450 mg. par 24 heures
- P.A.S. 15 g. par 24 heures.

Le 2 septembre 1961, part au Sanatorium RHONE AZUR.

- A cette époque Mr B. tousse toujours.

La vitesse de sédimentation est à : 30-50. Une culture sera positive le 28 novembre 1961.

La radio montre deux cavernes du lobe supérieur droit, et des images réticulo nodulaires de l'apex gauche.

LE TRAITEMENT ASSOCIE Alors :

- STREPTOMYCINE 1 g. par 24 heures, jusqu'à un total de 120 g.
- ISONIAZIDE 600 mg. par 24 heures
- P.A.S. 15 g. par 24 heures
- CORTANCYL 15 mg. par 24 heures.

- Le 30 janvier 1962 la culture est négative et le restera.

- En mai 1962 un bilan radiotomographique montre quelques discrètes opacités trabéculo-nodulaires sous claviculaires externes droites et de l'apex gauche.

- Le 1er juin 1962 le malade quitte le Sanatorium. Une reprise de travail est envisagée pour novembre 1962, à temps partiel.

IL A RECU :

- 120 g. de STREPTOMYCINE
- 189 g. d'ISONIAZIDE
- 2860 g. de P.A.S.

C O N C L U S I O N :

- Tuberculose bilatérale cavitaire et nodulaire, à bacilles résistants d'emblée à l'ISONIAZIDE.
- Antibiothérapie triple pendant 7 mois, puis double, ayant eu pour résultat la négativation des cultures au bout de 6 mois; la disparition quasi totale des images radiologiques au bout de 10 mois.

Mr B. Jules, 73 ans - Retraité (Ingénieur) - N° 11 -

- En 1957, image thoracique normale lors d'un examen systématique. En juillet 1961, épisode fébrile à 40, avec frissons, sueurs. Cet épisode avait été précédé d'asthénie, d'amaigrissement depuis plusieurs semaines. Pas de notion de contagé.

BILAN D'ENTREE DANS LE SERVICE (31 juillet 1961) :

- Etat général altéré : Pèse 43 kg. pour 1,66 m.
Température à 39°
- Tousse et crache abondamment.
- Vitesse de sédimentation : 66-100.
- Recherche de bacilles dans les crachats :
Quelques bacilles après homogénéisation.
- La culture est positive le 28 août 1961.

MESURE DE RESISTANCE :

- Sensibilité normale à P.A.S., ETHIONAMIDE, VIOMYCINE, CYCLOSERINE et KANAMYCINE.
- 100 % de la souche résiste à 0,5 mcg/cm² d'ISONIAZIDE
- 10 % à 1 mcg/cm² (2 mcg/ml)
- 10 % de la souche résiste à 1 mcg/cm² de STREPTOMYCINE (2 mcg/ml.).

RADIOLOGIQUEMENT : Opacité dense occupant tout le lobe supérieur droit, renfermant une cavité anfractueuse, et plusieurs autres petites cavités. Cette opacité intéresse également le lobe de Nelson. Quelques petits nodules sous jacents.
A gauche = Quelques nodules apicaux.

TRAITEMENT :
- STREPTOMYCINE 1 g. par 24 heures, puis 3 g. par semaine
- ISONIAZIDE 450 mg. par 24 heures
- P.A.S. 15 g. par 24 heures.

- Le 24 août 1961, est découvert un épanchement pleural droit à formule lymphocytaire, qui s'assèche bien, tandis que la température redevient normale; le poids remonte; les signes fonctionnels disparaissent.
- Le 2 novembre 1961, les examens de crachats avec cultures sont négatifs. La radiographie montre un nettoyage des nodules gauches et droits. L'image de lobite s'éclaircit, s'excave et se rétracte.
- Le 6 novembre 1961, Monsieur B. rentre chez lui et continue à se traiter par :
 - STREPTOMYCINE 3 g. par semaine
 - ISONIAZIDE 450 mg. par 24 heures
 - ETHIONamide 1 g. par 24 heures

Mais, n'a jamais été revu à la consultation.

C O N C L U S I O N :

- Tuberculose pluricavitaire et nodulaire droite, nodulaire gauche, à bacilles résistants d'emblée à l'ISONIAZIDE et à la STREPTOMYCINE.
- Sous antibiothérapie triple : P.A.S., ISONIAZIDE et STREPTOMYCINE, les bacilles disparaissent de l'expectoration en trois mois.

Le malade quitte le Service en bonne voie d'amélioration radiologique, prenant : STREPTOMYCINE - ISONIAZIDE et ETHIONAMIDE; mais il ne sera pas revu à la Consultation.

Mr D. Joseph, 60 ans - Mécanicien - N° 12 -

- Monsieur D. qui ignore la date de virage de sa cuti réaction; était suivi régulièrement par le Service de Médecine du Travail de son entreprise.

- En janvier 1960, image thoracique normale.

Ce malade est découvert porteur d'une tuberculose pulmonaire à l'occasion d'un amaigrissement de 10 kg. Par ailleurs troubles digestifs avec alternance de diarrhée et de constipation et dysurie.

BILAN D'ENTREE DANS LE SERVICE (31 juillet 1961) :

- Etat général mauvais. Apyrétique.
- Tousse et crache.
- Vitesse de sédimentation : 24-51.
- Pas de bacilles dans les crachats après recherche optique.
- Culture positive le 12 septembre 1961.

MESURE DE RESISTANCE :

- Sensibilité normale à P.A.S. et STREPTOMYCINE
- 100 % de la souche résiste à 0,2 et 0,5 mcg/cm² d'ISONIAZIDE
(0,4 et 1 mcg/ml.)
- 100 % est sensible à 1 mcg/cm² d'ISONIAZIDE.

RADIOLOGIQUEMENT :

- Poumons = A droite : gros nodule de 2 cm. de diamètre à contours irréguliers.
A gauche : plusieurs nodules axillaires plus petits à bords flous.
- Colon = Lavement baryté : Rétrécissement du caecum et du colon ascendant d'aspect néoplasique.
- Urographie Intra-Veineuse =
Aspect normal, à l'exclusion d'une image de sclérose du col vésical.

TRAITEMENT :

- ISONIAZIDE 450, puis 600 mg. par 24 heures
- STREPTOMYCINE 1 g. par 24 h., jusqu'à la dose de 72 g.;
l'apparition d'une hypoacousie
vérifiée par audiogramme fait arrê-
ter la drogue
- P.A.S. 15 g. par 24 heures
- ETHIONAMIDE 1 g. par 24 heures à partir du 20 novem-
bre 1961.

- Le 30 octobre 1961 : Hémi-colectomie droite.

Examen histologique : Tuberculose - colique.

- Le 8 septembre 1961 : résection du col.

EVOLUTION : Bonne reprise de l'état général.

- En novembre 1961 la Vitesse de sédimentation est normale, et la culture est négative.

RADIOLOGIQUEMENT : Régression nette des nodules gauches; à droite l'image s'est réduite des trois quarts.

- Le 30 décembre 1961 : Part au Sanatorium des Cheminots, à RIS ORANGIS.

La vitesse de sédimentation reste normale; les cultures sont toujours négatives.

LE TRAITEMENT ASSOCIE :

- ETHIONAMIDE
- ISONIAZIDE
- P.A.S.
- et à partir de janvier 1962 : PYRAZINAMIDE.

- Le 9 septembre 1962 : Rentre chez lui.

LE BILAN RADIOLOGIQUE montre alors un petit nodule sous-claviculaire droit, et quelques opacités résiduelles gauches.

Monsieur D. A REÇU :

- 72 g. de STREPTOMYCINE
- 222 g. d'ISONIAZIDE
- 2580 g. de P.A.S.
- 261 g. d'ETHIONAMIDE
- 280 comprimés de PYRAZINAMIDE.

SECRET

CONFIDENTIAL

1. The following information was obtained from a confidential source on 10/10/54.

2. The source stated that the following information was obtained from a confidential source on 10/10/54.

3. The source stated that the following information was obtained from a confidential source on 10/10/54.

4. The source stated that the following information was obtained from a confidential source on 10/10/54.

5. The source stated that the following information was obtained from a confidential source on 10/10/54.

6. The source stated that the following information was obtained from a confidential source on 10/10/54.

7. The source stated that the following information was obtained from a confidential source on 10/10/54.

8. The source stated that the following information was obtained from a confidential source on 10/10/54.

9. The source stated that the following information was obtained from a confidential source on 10/10/54.

C O N C L U S I O N :

- Tuberculose nodulaire bilatérale, à bacilles résistant d'emblée à l'ISONIAZIDE. - Tuberculose - colique associée.
- Hémi-colectomie droite.
- L'antibiothérapie entraîne en 4 mois la négativation des cultures; mais apparaît une hypoaccousie Streptomycinique.
- Un résultat radiologique satisfaisant est obtenu au bout de treize mois.

Mr K. Mohamed, 21 ans - Ouvrier dans le Bâtiment - N° 13 -

- Ce malade, qui ignore la date de virage de sa cuti-réaction et la notion de contagion, est trouvé porteur d'une tuberculose pulmonaire en août 1961 à l'occasion d'une altération de l'état général, avec toux, expectoration et douleur thoracique.

BILAN D'ENTREE DANS LE SERVICE (31 août 1961) :

- Mauvais état général, sub-fébrile. Pèse 62 kg. pour 1,65 m.
- Vitesse de sédimentation : 47-85.
- On ne découvre pas de bacilles de Koch dans les crachats, même après homogénéisation.
- Mais la culture est positive le 27 septembre 1961.

MESURE DE RESISTANCE :

- Sensibilité normale à P.A.S. et STREPTOMYCINE.
- 1 % de la souche résiste à 0,2 mcg/cm² d'ISONIAZIDE (0,4 mcg/ml.)
- 100 % est sensible à 0,5 mcg/cm².

RADIOLOGIQUEMENT :

- A droite = Image d'épanchement pleural de petite abondance avec nodules du lobe supérieur et du Nelson.
 - A gauche = Opacité pleurale. Nodules et infiltrat de l'apex.
- Les ponctions exploratrices ne ramèneront du liquide que du côté droit.

TRAITEMENT :

- STREPTOMYCINE 1 g. par 24 heures
- ISONIAZIDE 600 mg. par 24 heures
- P.A.S. 15 g. par 24 heures
- CORTANCYL.

Dans le Service on obtient aisément l'assèchement de la plèvre droite et une discrète régression des lésions parenchymateuses.

- Le 6 novembre 1961, Mr K. part au Sanatorium de LA MUSSE.

Il est en excellent état général, a grossi de 3 kg. La culture est négative et les cultures ultérieures le seront.

IL REÇOIT TOUJOURS :

- STREPTOMYCINE
 - P.A.S.
 - ISONIAZIDE
 - CORTANCYL.
- (aux mêmes doses

- Le 16 mars 1962 il quitte LA MUSSE, continuant P.A.S. et ISONIAZIDE, et revient à la consultation du Service le 11 avril 1962.
- Le 13 mai 1962 il repart au Sanatorium (à RIS ORANGIS), car il lui est impossible de se traiter à domicile.
- En septembre 1962 il existe un nettoyage radiologique quasi complet.

IL A REÇU :

- STREPTOMYCINE	99 g.
- ISONIAZIDE	158 g.
- P.A.S.	2685 g.

C O N C L U S I O N :

- Tuberculose nodulaire et infiltrative bilatérale, avec réaction pleurale droite liquidienne, à bacilles résistants d'emblée à l'ISONIAZIDE.
- L'antibiothérapie triple entraîne en deux mois la négativation des cultures et en un an un excellent résultat radiologique.

Mr K. Bouaziz, 42 ans - Manoeuvre - N° 14 -

- Ce malade ignore la date de virage de ses réactions tuberculiniques et n'a jamais reçu la vaccination par le B.C.G.

- En mai 1961, il se plaint d'une douleur thoracique sous-mamelonnaire droite, d'une altération de l'état général et de poussées thermiques à 38-39.

LE BILAN pratiqué

(Radiographie standard, tomographie des deux sommets) ne montre pas d'image anormale. - La vitesse de sédimentation est à : 10-24.

Il n'y a pas de bacilles de Koch dans le liquide de tubage.

- Le 31 août 1961, Mr K. est hospitalisé.

Il souffre toujours et l'état général s'altère franchement.

- Un épanchement pleural est découvert et est confirmé par ponction.

Il s'agit d'un liquide à réaction "de Rivalta" positive, contenant 80 % de lymphocytes, mais pas de bacilles de Koch.

- Des bacilles de Koch seront néanmoins découverts; une culture ensemencée avec des produits recueillis le 12 août par le tubage gastrique pousse.

MESURE DE RESISTANCE :

- Sensibilité normale à P.A.S. et STREPTOMYCINE.

- 1 % de la souche résiste à 0,2 mcg/cm² d'ISONIAZIDE (0,4 mcg/ml.)

+ 100 % est sensible à 0,5 mcg/cm².

RADIOLOGIQUEMENT :

- Pas d'image parenchymateuse. Image d'épanchement pleural droit de petite abondance.

TRAITEMENT :

- STREPTOMYCINE	1 g. par 24 heures puis 3 gr. par semaine
- ISONIAZIDE	450 mg. par 24 heures
- P.A.S.	15 g. par 24 heures.

L'épanchement se tarit bien; les bacilles n'ont été découverts qu'à l'examen initial. L'état général s'améliore vite, mais le malade conserve, malgré la gymnastique respiratoire, une discrète pachy-pleurite apicale et basale.

- Le 11 novembre 1961, il part au Préventorium de LAGNY-le-SEC,

AYANT RECU :

- 35 g. de STREPTOMYCINE
- 30,150 g. d'ISONIAZIDE
- 705 g. de P.A.S.

Il ne sera pas revu à la Consultation du Service.

C O N C L U S I O N :

- Pleurésie tuberculeuse droite. Pas de lésions parenchymateuses radiologiquement décelables. Découverte dans le liquide de tubage gastrique de bacilles de Koch, - ISONIAZIDO résistants.
- Sous antibiothérapie triple : Bonne évolution, laissant de discrètes séquelles.

Mr M. Guy, 35 ans - Chauffeur de poids lourd - N° 15 -

- En 1945, pleurésie gauche traitée par le repos.

La cuti est positive.

- En 1956, : Mineur occasionnel.

- Depuis juillet 1961, a maigri de 10 kg.; est fatigué; présente des poussées thermiques anarchiques.

Tousse et crache le matin.

- Ce ne sera qu'en septembre 1961 que seront découvertes les lésions pulmonaires.

BILAN D'ENTREE DANS LE SERVICE (15 septembre 1961) :

- Malade amaigri - température à 38° le soir.

- Vitesse de sédimentation : 15-33.

- Pas de bacilles dans les crachats après homogénéisation; mais le 7 octobre 1961 une culture est positive.

MESURE DE RESISTANCE :

- Sensibilité normale à P.A.S. et STREPTOMYCINE.

- 2 % de la souche résiste à 0,2 mcg/cm² d'ISONIAZIDE (0,4 mcg/ml.)

-100 % est sensible à 0,5 mcg/cm².

RADIOLOGIQUEMENT :

- A gauche = Plusieurs lésions excavées, du champ pulmonaire dont :

1 grosse caverne du Nelson

1 plus petite du lobe supérieur.

- A droite = Nodule excavé de l'apex.

TRAITEMENT :

- STREPTOMYCINE	1 g. par 24 heures, puis 3 g; par semaine
- ISONIAZIDE	500 mg.par 24 heures
- P.A.S.	15 g. par 24 heures
- ETHIONAMIDE	1 g. par 24 heures.

- La température se normalise rapidement; le malade reprend du poids (72 kg. en janvier 1962); les lésions diminuent : mais le 2 janvier 1962 Mr M. quitte le Service avant d'avoir reçu sa convocation pour le Sanatorium ("LE FAUCIGNY").

Il n'y partira que le 6 mars 1962, étant resté dans l'intervalle sans surveillance et se traitant à son caprice.

- A l'entrée au SANATORIUM (PLATEAU d'ASSY), la féode du NELSON a retrouvé son volume initial, et la bacilloscopie est fortement positive dès l'examen direct.

LE TRAITEMENT ASSOCIE :

- STREPTOMYCINE
- ISONIAZIDE
- ETHIONAMIDE.

- Un nouvel antibiogramme ayant, en effet, montré l'apparition d'une résistance au P.A.S. (100 % de la souche résiste à 5 mcg/ml de P.A.S.), la première culture négative est celle effectuée sur les crachats du 10 août 1962.

Les lésions régressent bien et le 27 novembre 1962 ne subsistent que de discrètes images résiduelles.

La sortie est envisagée pour mai 1963.

C O N C L U S I O N :

- Tuberculose cavitaire gauché étendue et nodulaire droite, à bacilles résistants d'emblée à l'ISONIAZIDE.
- Bonne évolution initiale sous antibiothérapie quadruple; mais le malade restant 2 mois sans surveillance et mal traité, une aggravation se produit; une résistance au P.A.S. apparaît.
- Il faudra alors 5 mois d'antibiothérapie triple pour que la culture se négative.
- Un bon résultat radiologique est obtenu au bout de 9 mois.

Mlle P. Denise, 30 ans - Employée de Bureau - N° 16 -

- En juillet 1961, Mlle P. est découverte porteuse d'une tuberculose pulmonaire lors d'un examen d'embauche; elle ne se fera hospitaliser qu'en octobre sans avoir pris aucun traitement.
- Mademoiselle P. a présenté une primo infection à 6 ans et a, à cette occasion, fait un séjour en préventorium.

BILAN D'ENTREE DANS LE SERVICE : (7 octobre 1961)

- Malade fatigué; toussé, ne crache pas.
- Vitesse de sédimentation : 17-37.
- La recherche de bacilles de Koch est positive à l'examen direct.
- Le 10 novembre 1961 la culture a poussé.

MESURE DE RESISTANCE :

- Sensibilité normale à P.A.S. et STREPTOMYCINE
- 3 % de la souche résiste à 0,2 mcg/cm² d'ISONIAZIDE (0,4 mcg/ml.)
- 100 % est sensible à 0,5 mcg/cm².

RADIOLOGIQUEMENT : Nombreux nodules ulcérés du lobe supérieur gauche.

TRAITEMENT :
- STREPTOMYCINE 1 g. par jour, puis 3 g. par semaine
- ISONIAZIDE 600 mg. par 24 heures
- P.A.S. 15 g. par 24 heures.

- Le 2 décembre 1961, l'asthénie a disparu. Mlle P. a grossi de 3 kg. Il n'y a plus de bacilles à l'examen direct, mais la culture est encore positive.

SUR LES RADIOGRAPHIES : Nettoyage débutant des images nodulaires.

- Le 8 décembre 1961, part en Sanatorium, "DES CHÊNES", au PLATEAU d'ASSY.
- Le 29 décembre, quitte d'elle-même le Sanatorium.

N'a jamais été revue depuis à la Consultation de l'Hôpital FOCH.

A REÇU AU TOTAL :

- 55 g. de STREPTOMYCINE
- 540 g. de P.A.S.
- 38 g. d'ISONIAZIDE.

C O N C L U S I O N :

- Tuberculose nodulaire du lobe supérieur gauche, à bacilles résistants d'emblée à l'ISONIAZIDE, chez une malade négligente et indisciplinée.
- Sous antibiothérapie triple, début d'amélioration radiologique au bout de deux mois.

Mr W. Roland, 26 ans - Receveur à la R.A.T.P. - N° 17 -

- En octobre 1961, dépistage d'une tuberculose pulmonaire à un examen systématique. Mais Mr W. était fatigué depuis deux mois et son fils (4 ans) venait de virer sa cuti réaction.

Monsieur W. ignore la date de virage de sa cuti réaction. L'interrogatoire ne découvre pas de contaminateur éventuel.

BILAN D'ENTREE DANS LE SERVICE : (2 novembre 1961)

- Etat général médiocre. Pas de signes fonctionnels respiratoires.
- Vitesse de sédimentation : 7-18.
- Pas de bacilles de Koch dans le liquide de tubage à l'examen direct. Quelques bacilles après homogénéisation.
- La culture est positive le 2 décembre 1961.

MESURE DE RESISTANCE :

- Sensibilité normale à l'ISONIAZIDE.
- 30 % de la souche résiste à 1 mcg/cm² de STREPTOMYCINE (2 mcg/ml.)
- 100 % est sensible à 5 mcg/cm²
- 100 % résiste à 0,5 mcg/cm² de P.A.S.
- 2 % à 1 mcg/cm² de P.A.S. (2 mcg/ml.).

RADIOLOGIQUEMENT : Nodules ulcérés, parsemant le lobe supérieur droit.

TRAITEMENT :
- STREPTOMYCINE 1 g. par 24 heures
- ISONIAZIDE 600 mg. par 24 heures
- P.A.S. 15 g. par 24 heures.

Le Traitement est bien toléré. Vitesse de sédimentation, poids, restent stationnaires; les lésions diminuent.

- Le 29 décembre 1961 Mr W. part au Sanatorium de BOUFFREMONT.

- A partir de mars 1962 les examens du liquide de tubage avec culture sont régulièrement négatifs. La vitesse de sédimentation est à 2-7.
- En juillet 1962 LE BILAN RADIOLOGIQUE ne montre qu'une tache de 1 cm. de diamètre et quelques éléments trabéculaires en place des anciennes lésions.

Le malade est en excellent état général.

Il quitte BOUFFREMONT le 23 juillet 1962. Une reprise de travail est envisagée pour le début de l'année 1963.

IL A REÇU :

- 107 g. de STREPTOMYCINE
- 162 g. d'ISONIAZIDE
- 4250 g. de P.A.S.

C O N C L U S I O N :

- Tuberculose nodulaire du lobe supérieur droit, à bacilles résistants d'emblée à 12 STREPTOMYCINE et au P.A.S.
- Antibiothérapie triple, entraînant en 3 mois 1/2 la négativation des cultures et un résultat radiologique valable au bout de 9 mois.

Mlle B. Gisèle, 21 ans - Secrétaire - N° 18 -

- A fait, à l'âge de 12 ans, une primo infection tuberculeuse sans apparition de lésions radiologiques. Ne reçut aucun traitement.
- A bénéficié de plusieurs radios de contrôle.
- En juin 1961, un examen radioscopique ne découvre aucune image anormale.
- En novembre 1961, lors d'un examen systématique, est découverte une image anormale du sommet droit. Mlle B. était en fait fatiguée depuis 2 mois et se plaignait d'une toux sèche.

BILAN D'ENTREE DANS LE SERVICE (29 novembre 1961) :

- Etat général moyen. Poids 62 kg. - N'est pas fébrile.
- Vitesse de sédimentation : 23-50.
- Recherche de bacilles positive après homogénéisation.
- La culture est positive le 2 janvier 1962.

MESURE DE RESISTANCE :

- Sensibilité normale à P.A.S. et ISONIAZIDE
- 100 % de la souche résiste à 1 mcg/cm² de STREPTOMYCINE (2 mcg/ml.)
- 100 % est sensible à 5 mcg/cm².

RADIOLOGIQUEMENT : Nodules flous; conglomérés du lobe supérieur droit, avec infiltrat para-médiastinal.

- Géode rétroclaviculaire droite de 1 cm. de diamètre.

TRAITEMENT :
- STREPTOMYCINE 1 g. par 24 heures
- ISONIAZIDE 600 mg. par 24 heures
- P.A.S. 15 g. par 24 heures.

- Le 29 décembre 1961, part au Sanatorium des CHENES (PLATEAU D'ASSY).
- Elle a alors grossi de 1,5000 kg., et les images ont un peu régressé.

- Le 19 avril 1962, elle quitte le Plateau, rappelée par une maladie grave de sa mère.

Les examens des crachats étaient négatifs depuis février 1962 et au moment du départ existait une bonne mais incomplète régression radiologique.

- Mlle B. a été régulièrement suivie par le Dr GILBERT, Assistant du Service.

Elle suivait un repos strict à domicile et continuait la triple antibiothérapie.

- La régression radiologique persiste lentement, et Mlle B. a repris au début de l'année 1963 le travail à mi-temps.

C O N C L U S I O N :

- Tuberculose nodulaire et cavitaires du lobe supérieur droit, à bacilles résistants d'emblée à la STREPTOMYCINE.

- L'antibiothérapie triple entraîne en 3 mois la négativation des examens des crachats; après 13 mois de thérapeutique, l'évolution radiologique est favorable.

Mr M. Lucien, 54 ans - Ouvrier spécialisé - N° 19 -

- Chez ce malade, qui ignore la date de virage de sa cuti réaction, porteur d'une pneumoconiose reconnue et pensionné (il a été sableur à l'Arsenal de Bourges de 1936 à 1948), un examen radiologique et bactériologique systématique a découvert une tuberculose pulmonaire.

BILAN D'ENTREE DANS LE SERVICE (8 janvier 1962) :

- Malade en bon état général; apyrétique, n'accusant aucun signe fonctionnel respiratoire.
- Vitesse de sédimentation : 58-88.
- Recherche de bacilles de Koch positive après homogénéisation.
- Une culture est positive le 13 janvier 1962.

MESURE DE RESISTANCE :

- 100 % de la souche résiste à 2 mcg/ml. de STREPTOMYCINE.

RADIOLOGIQUEMENT : Images de réticulo micro nodules, parsemant les deux champs pulmonaires.

- Sur les tomographies : caverne de 2 cm. de diamètre du lobe de Nelson droit.

TRAITEMENT :

- STREPTOMYCINE 3 g. par semaine
- ISONIAZIDE 600 mg. par 24 heures
- P.A.S. 15 g. par 24 heures.

- Le 15 février 1962, Mr M. part à l'Hôpital Hospice de CLAMECY, ayant refusé d'aller en Sanatorium. Il a repris 2,500 kg.

La vitesse de sédimentation est à 25-50; l'image du Nelson a sensiblement régressé.

- Depuis ce jour le Service n'aura plus aucune nouvelle du malade.

Mr M. Louis, 41 ans - Chauffeur de poids lourds - N° 20 -

- Monsieur M. ignore la date de virage de sa cuti réaction, et n'a jamais reçu la vaccination par le B.C.G.

Pas de notion de contag.

- Au mois de mars 1961 il présente une pneumopathie aiguë.

A cette époque un examen radiologique élimine une tuberculose.

- En décembre 1961, il est fatigué, anorexique, a maigri de 10 kg. Tousse et accuse une expectoration muco-purulente.

BILAN D'ENTREE DANS LE SERVICE (16 janvier 1962) :

- Tousse et crache. Très mauvais état général.
- Température à 38-39. Pèse 50 kg. pour 1,70 m.
- Vitesse de sédimentation : 65-100.
- Nombreux bacilles de Koch dans les crachats à l'examen direct.
- La culture est positive le 17 février 1962.

MESURE DE RESISTANCE :

- Sensibilité normale à P.A.S. et ISONIAZIDE
- 50 % de la souche résiste à 1 mcg/cm² de STREPTOMYCINE (2 mcg/ml.)
- 100 % est sensible à 5 mcg/cm².

RADIOLOGIQUEMENT : Lésions ulcéro nodulaires de tout le lobe supérieur gauche, qui renferme en outre une géode de la taille d'une pièce de cinq centimes.

Lésions ulcéro nodulaires de l'apex droit.

TRAITEMENT :

- ISONIAZIDE	450 mg. par 24 heures
- VIOMYCINE	1 g. puis ETHIONAMIDE 1 g. par 24 heures
- STREPTOMYCINE	1 g. par 24 heures
- P.A.S.	15 g. par 24 heures.

- Le traitement doit être réajusté constamment, le malade se plaignant de signes d'intolérance. En fait il semble s'agir de troubles en relation avec l'ingestion de boissons alcoolisées.

- Le 13 mars 1962, part au Sanatorium de BEAUROUVRE.

Un examen des crachats effectué le 24 mars 1962 ne montrera de bacilles ni aux examens optiques ni à la culture.

Les examens ultérieurs seront identiques.

- Le 24 mars 1962, la Vitesse de sédimentation est à : 3-7.

LE MALADE REÇOIT ALORS :

- P.A.S. 12 g. par jour
- ISONIAZIDE 450 mg. par 24 heures
- VIOMYCINE 3 g. par semaine
- ETHIONAMIDE 1 g. jusqu'au 24 juillet.

Les examens RADIOLOGIQUES montrent alors une nette amélioration puisque, le 3 octobre 1962, la géode a des parois très fines détergées et les nodules ont presque disparu.

- Le 13 décembre, la caverne a considérablement régressé.

LE MALADE REÇOIT ALORS :

- P.A.S. 12 g. par 24 heures
- VIOMYCINE 3 g. par semaine
- ISONIAZIDE 450 mg. par 24 heures.

La sortie est envisagée pour février 1963.

C O N C L U S I O N :

- Tuberculose nodulaire bilatérale et caverne du lobe supérieur gauche, à bacilles résistants d'emblée à la STREPTOMYCINE.
- Sous antibiothérapie quadruple, comprenant la STREPTOMYCINE, disparition en 3 mois des bacilles de l'expectoration.
- Une quadruple association, excluant alors la STREPTOMYCINE, entraîne en 9 mois une bonne amélioration radiologique.

Mme N. Paulette, 35 ans - sans profession - N° 21 -

- Cette malade, diabétique connue, équilibrée avec 40 unités d'Insuline ordinaire, et 5 unités d'Insuline-protamine-zinc, n'a jamais été vaccinée par le B.C.G.

Elle ignore la date de virage de sa cuti-réaction et toute notion de contagé.

- C'est à l'occasion de troubles de l'état général, avec symptômes respiratoires, qu'elle est reconnue porteuse d'une tuberculose pulmonaire grave.

BILAN D'ENTREE DANS LE SERVICE (2 février 1962) :

- Etat général altéré (47 kg. pour 1,57 m); toussé, ne crache pas.
- Est subfébrile.
- Vitesse de sédimentation : 74-122.
- Tubage : Nombreux bacilles à l'examen direct.
- Culture positive le 10 mars 1962.

MESURE DE RESISTANCE :

- Sensibilité normale à P.A.S. et ISONIAZIDE
- 10 % de la souche résiste à 1 mcg/cm² de STREPTOMYCINE
- 100 % est sensible à 5 mcg/cm².

RADIOLOGIQUEMENT : Nodules ulcérés disséminés dans les deux lobes supérieurs.

Une grande caverne de 3 cm. de diamètre de l'apex droit; plusieurs petites géodes sous jacentes.

TRAITEMENT : - STREPTOMYCINE 1 g. par 24 heures
- ISONIAZIDE 600 mg. par 24 heures.

- Le 5 avril 1962, quitte le Service pour celui du Professeur AZERAD, à l'Hôpital BEAUJON, son diabète étant difficile à équilibrer.
- Le 30 avril 1962, part en Sanatorium (CHAVANNE).

ELLE Y REÇOIT :

- ISONIAZIDE 600 mg. par 24 heures
- STREPTOMYCINE 1 g. par 24 heures
- P.A.S. 10 g. par 24 heures

et son diabète est bien équilibré par un régime de 200 g. de Glucides associé à 30 unités d'Insuline-Protamine-zinc, 10 unités d'Insuline ordinaire et 6 comprimés de glucophage.

Le dernier tubage positif est effectué en octobre 1962. Depuis novembre 1962 les examens avec culture sont négatifs.

- La malade quitte le Sanatorium le 30 décembre 1962 sur sa demande. Elle est en excellent état général; persiste à droite une image de type infiltrat peu dense en cheminée interne et antérieure.

Madame N. n'a jamais été revue depuis sa sortie du Sanatorium à la Consultation du Service.

ELLE A REÇU jusqu'au 30 décembre 1962 :

- 249 g. de STREPTOMYCINE
- 196 g. d'ISONIAZIDE
- 3270 g. de P.A.S.

C O N C L U S I O N :

- Tuberculose bilatérale, nodulaire et cavitaires, à bacilles résistants d'emblée à la STREPTOMYCINE, chez une malade porteuse d'un diabète acido cétosique mal équilibré pendant les deux premiers mois de traitement anti-tuberculeux.
- Antibiothérapie double, puis triple, comprenant la STREPTOMYCINE. Les recherches de bacilles de Koch sont négatives après 9 mois de traitement.
- Une bonne régression radiologique, mais incomplète, est obtenue au bout de 11 mois.

Mlle P. Jacqueline, 30 ans - Employée de Banque - N° 22 -

- En 1960, lors d'un examen radioscopique de Médecine du Travail :
Image thoracique normale.

- En janvier 1962 : Découverte, toujours à l'occasion d'un examen
systématique, d'images anormales.

Mademoiselle P. sait sa cuti positive depuis l'âge de 18 ans.

L'interrogatoire ne retrouve aucune notion de contagé.

BILAN D'ENTREE DANS LE SERVICE (23 février 1962) :

- Etat général satisfaisant.
- Vitesse de sédimentation : 8-22.
- Pas de bacilles dans le liquide de tubage aux examens optiques.
- La culture est positive le 10 mai 1962.

MESURE DE RESISTANCE :

- Sensibilité normale à P.A.S. et STREPTOMYCINE.
- 4 % de la souche résiste à 0,2 mcg/cm² d'ISONIAZIDE (0,4 mcg/ml.)
- 100 % est sensible à 0,5 mcg/cm².

RADIOLOGIQUEMENT : A droite = Quelques nodules apicaux

A gauche = Opacité formée de nodules ulcérés conglomérés
sous-claviculaires.

TRAITEMENT : - STREPTOMYCINE 1 g. par 24 heures
- ISONIAZIDE 600 mg. par 24 heures
- P.A.S. 15 g. par 24 heures.

- Le 16 avril 1962, rentre chez elle; a grossi de 1 kg.; les lésions ont quel-
que peu régressé; elle suit la même thérapeutique et est suivie par la
Consultation du Service.

- Le 20 juin 1962, est apparue au sein de l'opacité sous claviculaire gauche une petite excavation. Les bacilles de Koch n'apparaissent pas, même en cultures; l'ISONIAZIDE est annulée et remplacée par 750 mg. d'ETHIONAMIDE pro die.
- Le 7 septembre 1962, reçoit toujours : P.A.S., STREPTOMYCINE; ETHIONAMIDE. La petite excavation diminue.
- Le 21 novembre 1962, ELLE A REÇU : 130 g. de STREPTOMYCINE. L'excavation disparaît. L'ETHIONAMIDE étant mal tolérée est arrêtée, et l'ISONIAZIDE est prescrite de nouveau.
- Le 6 février 1963, A REÇU : 145 g. de STREPTOMYCINE. La cavernule a disparu. Ne persistent que deux nodules à gauche; le nettoyage est complet à droite.

Mademoiselle P. A REÇU :

- 145 g. de STREPTOMYCINE
- 118 g. d'ISONIAZIDE
- 2680 g. de P.A.S.
- 112,50g. d'ETHIONAMIDE.

C O N C L U S I O N :

- Tuberculose nodulaire bilatérale, à bacilles résistants d'emblée à l'ISONIAZIDE.
- Antibiothérapie triple pendant un an.
Devant une discrète aggravation l'ISONIAZIDE est abandonnée pour l'ETHIONAMIDE.
- Négativation de la culture en 4 mois.
- Bon résultat radiologique en 1 an.

- Ce malade, sujet à de fréquentes bronchites hivernales, a effectué en 1959 un séjour à l'Hôpital LAËNNEC, de PARIS, pour pneumopathie aiguë, non tuberculeuse.

- C'est à l'occasion d'un épisode respiratoire avec fièvre, toux et expectoration muco purulente, qu'est pratiqué un examen radiographique.

Monsieur CH. ignore la date de virage de ses réactions tuberculiniques. Il n'a jamais reçu le B.C.G. La notion de contage n'est pas retrouvée.

LE BILAN D'ENTREE DANS LE SERVICE le 9 mars 1962 montre :

- Etat général médiocre. Poids 64 kg. est subfébrile.
- Tousse et crache.
- Vitesse de sédimentation : 13-21.
- La recherche de bacilles dans l'expectoration est positive après homogénéisation.
- La culture est positive le 18 avril 1962.

MESURE DE RESISTANCE :

- 10 % de la souche résiste à 0,2 mcg/cm² d'ISONIAZIDE (0,4 mcg/ml.)
- 100 % est sensible à 0,5 mcg/cm².
- 50 % de la souche résiste à 1 mcg/cm² de STREPTOMYCINE (2 mcg/ml.)
- 4 % résiste à 5 mcg/cm² (10 mcg/ml.)
- 100 % est sensible à 10 mcg/cm².
- 50 % de la souche résiste à 0,12- 0,25 et 0,50 mcg/ml de P.A.S.

RADIOLOGIQUEMENT : Opacité axillaire droite, dense, excavée en son centre.

TRAITEMENT :
- STREPTOMYCINE Intra-musculaire 1 g. par 24 heures
- ISONIAZIDE 600 mg., puis 450 mg. par 24 heures
- P.A.S. 15 g. par 24 heures.

- Le 11 mai 1962 Mr CH. part au Sanatorium de BEAUROUVRE.

L'état général est bon, la vitesse de sédimentation à 7-17. Les recherches de bacilles avec cultures sont négatives depuis le début du mois de mai; l'opacité est remplacée par une cavité à bords fins.

IL RECOIT à BEAUROUVRE :

- STREPTOMYCINE 1 g. tous les deux jours jusqu'à concurrence de 61 g.
- ISONIAZIDE 450mg. par jour
- P.A.S. 15 g. par jour.

Le 17 août 1962 il quitte le Sanatorium, AYANT REÇU :

- STREPTOMYCINE 61 g.
- P.A.S. 1185 g.
- ISONIAZIDE 85 g.

La cavité s'est réduite des deux tiers; les bacilles n'ont point réapparu. Il continue à se traiter chez lui (ISONIAZIDE et P.A.S. per os).

- Le 8 octobre 1962 il est examiné à la Consultation du Service.

SUR LES TOMOGRAPHIES persiste, à la place de la cavité, une cicatrice étoilée.

C O N C L U S I O N :

- Tuberculose excavée axillaire droite.
Résistance triple à un niveau bas.
- Antibiothérapie triple pendant 4 mois, puis double, entraînant en 2 mois une négativation des crachats sans réapparition des bacilles.
- En 7 mois un bon résultat radiologique.

- Ce malade ignore la date de virage de sa cuti réaction.

En 1945, à son retour de déportation, est découverte une tuberculose du sommet droit. L'expectoration renferme des bacilles de Koch.

Monsieur B. est traité par le repos, un pneumothorax entretenu 4 ans, et ne reçoit aucun antibiotique (Montpellier).

- En 1951, est décelée une image anormale de l'apex droit. Les recherches de bacilles de Koch étant négatives, la vitesse de sédimentation normale, aucun traitement n'est entrepris.

- D'est en mars 1962, à l'occasion de fatigue, d'amaigrissement, que sont reconnues des lésions apicales gauches.

BILAN D'ENTREE DANS LE SERVICE (13 avril 1962) :

- Etat général médiocre; pèse 62 kg. pour 1,68 m.
- Vitesse de sédimentation : 20-43.
- Quelques bacilles de Koch dans les crachats à l'examen direct.
- La culture est positive le 5 mai 1962.

MESURE DE RESISTANCE :

- Sensibilité normale à l'ISONIAZIDE, P.A.S., KANAMYCINE, CYCLOSERINE, VIOMYCINE, ETHIONAMIDE.
- 100 % de la souche résiste à 1 mcg/ ml. de STREPTOMYCINE.
- 45 % résiste à 2 mcg/ml. et 35 % à 4 mcg/ml.)

RADIOLOGIQUEMENT :

- A gauche = Importante caverne du sommet gauche, probablement localisée au culmen.
Nombreux nodules ulcérés du lobe supérieur gauche.
- A droite = Image de coque pleurale, et nombreux nodules excavés du sommet.

TRAITEMENT :

- STREPTOMYCINE 1 g. par 24 heures
 - ISONIAZIDE 600 mg. par 24 heures
 - P.A.S. 15 g. par 24 h. alterné avec
- 1'ETHIONAMIDE, car le malade présente des manifestations d'intolérance au P.A.S.

- LA STREPTOMYCINE sera relayée par la KANAMYCINE lorsque le malade aura reçu 82 g. de celle-là.

- Au bout de 5 mois de traitement, les lésions nodulaires droite et gauche ont regressé; l'image pleurale droite est identique, mais surtout l'image géodique gauche ne s'est pas modifiée.

- S'il n'y a plus de bacilles de Koch dans les crachats par la méthode optique, il en existe toujours à la culture.

- Le 9 août 1962, un nouvel antibiogramme est effectué, qui montre une résistance identique à la STREPTOMYCINE, mais sans nouvelle résistance acquise.

- Une exérèse est donc envisagée, d'autant plus que le malade le demande.

- Le 20 septembre 1962 une exérèse apico-dorsale est pratiquée (Hôpital FOCH, Service du Dr HERZOG, opérateur Dr TOTY); les suites sont normales.

- Le malade part le 2 novembre 1962 au Sanatorium Jacques ARNAUD, à BOUFFREMONT.

IL A REÇU : - 82 g. de STREPTOMYCINE
- 96 g. d'ISONIAZIDE
- 355 g. de P.A.S.
- 36 g. de KANAMYCINE
- 40 g.50 d'ETHIONAMIDE.

- Depuis son entrée au Sanatorium la Vitesse de sédimentation est à 4-12. Les tubages sont régulièrement négatifs, mais au dernier BILAN RADIOLOGIQUE (20 février 1963), on retrouve toujours au niveau de l'apex droit des condensations excavées avec deux ou trois points de calcification.

- Malgré cet aspect encore inquiétant, la sortie de Mr B. est envisagée prochainement, son moral étant désastreux, sous condition d'une continuation de l'ISONIAZIDE et d'une surveillance très stricte.

C O N C L U S I O N .

- Tuberculose nodulaire bilatérale, cavitaire, du sommet gauche, à bacilles d'emblée résistants à la STREPTOMYCINE, chez un sujet ayant déjà eu une atteinte du sommet droit, non traitée par antibiotiques.
- Malgré une antibiothérapie triple permanente, excluant à la fin la STREPTOMYCINE, les bacilles de Koch persistent dans les crachats et la caverne reste identique au bout de 5 mois.

Une exrèse est donc effectuée.

- Les bacilles disparaîtront alors; la vitesse de sédimentation se normalise; l'état général devient excellent, mais le groupe nodulaire de l'apex droit reste suspect après 10 mois de traitement.

Pour des raisons psychologiques le départ du Sanatorium est néanmoins envisagé.

- Ce malade, qui ignore la date de virage de sa cuti réaction et qui ne se souvient pas avoir reçu la vaccination par le B.C.G., entre dans le Service le 8 mai 1962.

- C'est en mai 1962 qu'a été découverte une tuberculose pulmonaire à un examen systématique. En fait Mr P. était depuis trois mois au moins fatigué, anorexique et maigrissait.

BILAN D'ENTREE DANS LE SERVICE (8 mai 1962) :

- Etat général médiocre. 50 kg. pour 1,65 m.
- Température à 38, 38,5 le soir.
- Tousse, crache abondamment.
- Vitesse de sédimentation : 102-122.
- Rares bacilles de Koch dans l'expectoration après homogénéisation.
- La culture est positive le 28 mai 1962.

MESURE DE RESISTANCE :

- Sensibilité normale à P.A.S. et ISONIAZIDE.
- 100 % de la souche résiste à 1 mcg/ml. de STREPTOMYCINE.
- 10 % résiste à 2 mcg/ml.
- 100 % est sensible à 4 mcg/ml.

RADIOLOGIQUEMENT : Lobite supérieure droite excavée, avec quelques lésions parahilaires gauches excavées.

Il existe deux infiltrats, l'un du lobe para cardiaque droit, l'autre du lobe de Nelson droit.

TRAITEMENT :

- STREPTOMYCINE 1 g. par 24 heures
- P.A.S. 15 g. par 24 heures
- ISONIAZIDE 450 mg. par 24 heures

puis, au vu de l'antibiogramme, et devant une intolérance au P.A.S. :

- ISONIAZIDE
- VIOMYCINE
- ETHIONAMIDE.

- Le 6 octobre 1962, part au Sanatorium de BEAUROUVRE.

LE BILAN EFFECTUE avant son départ, montre :

- Une reprise de poids de 5 kg.
- L'état général est considérablement amélioré.

SUR LES CLICHES, les opacités infiltratives ont considérablement régressé.

- Le 10 janvier 1963 les géodes para hilaires se rétractent. Apparaît au sein de la lobite une grande cavité finement cerclée; la régression des infiltrats persiste.

- Le 11 février 1963 est pratiquée une mise en culture du produit de tubage, qui s'évèrera négative.

LE MALADE REÇOIT, depuis son arrivée au Sanatorium :

- VIOMYCINE 3 g. par semaine
- ISONIAZIDE 600 mg. par jour
- ETHIONAMIDE 750 mg. par jour.

C O N C L U S I O N :

- Tuberculose cavitaire du lobe supérieur droit.

Infiltrat du lobe de Nelson et para cardiaque droits; cavernules para hilaires gauches. Bacilles résistants d'emblée à la STREPTOMYCINE.
Intolérance au P.A.S.

- Sous antibiothérapie triple (ISONIAZIDE, ETHIONAMIDE, VIOMYCINE)
négativation en 9 mois de culture.

- Evolution radiologique paraissant satisfaisante après 11 mois de traitement.

- Ce malade, qui ignore la date de virage de ses réactions tuberculiniques, et qui n'a pas été vacciné par le B.C.G., est porteur d'une bronchite chronique; en 1960 il fut hospitalisé à l'HOPITAL BEAUJON pour une pneumopathie aiguë non tuberculeuse.
- Une expectoration plus abondante que de coutume fait découvrir en août 1962 de discrets nodules, d'aspects quiescents, bi-apicaux, mais plus marqués à gauche. Il n'y a pas de bacilles; la vitesse de sédimentation est à : 8-16 (août 1962).
- En l'absence de radiographies antérieures on surveille le malade.
- Le 11 septembre 1962 les lésions ont évolué, et est apparu un foyer flou, arrondi, de 3 cm. de diamètre sous-claviculaire externe gauche, à 6 cm. du plan dorsal.

BILAN D'ENTREE DANS LE SERVICE (21 septembre 1962) :

- Poids : 59,500 kg. Etat général bien conservé.
N'est pas febrile.
 - Vitesse de sédimentation : 32-63.
- Pas de bacilles dans les crachats aux examens optiques mais la culture est positive le 27 octobre 1962.

MESURE DE RESISTANCE :

- 100 % de la souche résiste à 1 mcg/ml. de STREPTOMYCINE;
- 10 % résiste à 2 mcg/ml.

RADIOLOGIQUEMENT : Nodules bi-apicaux, d'aspect quiescent;

foyer arrondi, non excavé, sous-claviculaire externe gauche.

TRAITEMENT : - STREPTOMYCINE 1 g. par 24 h. puis 3 g. par semaine
 - ISONIAZIDE 450 mg. par 24 heures
 - B.P.A.S. 12 g. par 24 heures.

- Le traitement est mal toléré; des épisodes diarrhéiques font pratiquer un lavement baryté, une rectoscopie, qui ne montrent aucune lésion organique.
- Le 20 NOVEMBRE 1962, part au Sanatorium "AL SOLA" à AMELIE-les-BAINS.
- Les images radiologiques ont régressé très partiellement; le malade est en excellent état général; la culture est négative et les cultures ultérieures le resteront.
- Mr B. présentant toujours d'importants troubles digestifs avec diarrhée, les antibiotiques sont suspendus pendant quelques semaines. Toute tentative de reprise se soldant par la réapparition des symptômes digestifs, il est décidé d'appliquer pour toute thérapeutique le repos simple.
- Le 7 MARS 1963 un bilan radiologique montre des aspects identiques à ceux constatés à l'arrivée en Sanatorium.

LE MALADE AURA RECU : 38 g. de STREPTOMYCINE
35 g. d'ISONIAZIDE
620 g. de P.A.S.

C O N C L U S I O N :

- Tuberculose nodulaire bilatérale, chez un malade âgé de 78 ans, à bacilles résistants d'emblée à la STREPTOMYCINE.
- L'antibiothérapie triple ne pourra être appliquée avec continuité que pendant 2 mois et entraînera la négativation des cultures.
- Ultérieurement le malade, pour des motifs d'intolérance, ne prendra plus aucun médicament. Les bacilles de Koch ne réapparaissent pas, et les images radiologiques restent stationnaires après 6 mois d'hospitalisation.

<u>N O M</u>	<u>CULTURE INITIALE</u>	<u>Antibiotique</u>	<u>Nombre de Colonies</u>	<u>H₃₇ RV</u>	<u>RESULTATS</u>
Mr M. Jean 55 ans N° 1 COLETSOS	nombreuses COLONIES	Témoin ISONIAZIDE (mcg/cm ²) 0,1 0,5 1	1.500 150.000 T ₁ ≤ T ₂ 0 0 0 0	H ₃₇ RV	100% de la sou- che résistent à 0,1 mcg/cm ² d'ISONIAZIDE (0,2 mcg/ml)
Mlle C. Jacqueline 26 ans (Mesure faite à l'INSTITUT PASTEUR de PARIS) N° 2	1 colonie	Témoin ISONIAZIDE (mcg/ml) 0,1 0,2 0,5 1	10 ⁻³ mg 10 ⁻⁵ mg T ₁ T ₂ T ₁ T ₂ T ₁ T ₂ T ₁ T ₂	H ₃₇ RV	100% de la sou- che résistent à 1 mcg/ml au moins d'ISONIAZIDE
Mr F. Manuel 29 ans N° 3 COLETSOS	nombreuses colonies	Témoin ISONIAZIDE (mcg/cm ²) 0,1 0,5 1	60 6.000 30 < T ₂ 0 0 0 0	H ₃₇ RV 200 0 0 0	50% de la sou- che résistent à 0,1 mcg/cm ² d'ISONIAZIDE (0,2 mcg/ml)
Mr M. AbdelKafid 30 ans N° 4 COLETSOS	quelques colonies	Témoin STREPTOMYCINE (mcg/cm ²) 1 5 10	60 6.000 10 < T ₂ 0 0 0 0	H ₃₇ RV 200 0 0 0	15% de la sou- che résistent à 1 mcg/cm ² de STREPTOMYCINE 2 mcg/ml
Mr L. Roger 120 ans N° 5 COLETSOS	quelques grosses colonies	Témoin ISONIAZIDE (mcg/cm ²) 0,1 0,5 1	2.000 200.000 T ₁ T ₂ T ₁ T ₂ 5 très < T ₂	H ₃₇ RV 200 0 0 0	100% de la sou- che résistent à 0,5 mcg/cm ² d'ISONIAZIDE 1 mcg/ml

N O M	CULTURE INITIALE	Antibiotique	Nombre de Colonies		H ₃₇ RV	RESULTATS
Mr T. Maurice 51 ans N° 6 COLETSOS	quelques grosses colonies	Témoin ISONIAZIDE (mcg/cm ²) 0,1 0,5 1	1.500	150.000	H ₃₇ RV 200 50 0 0	100% de la sou- che résistent à 0,1 mcg/cm ² d'ISONIAZIDE (0,2 mcg/ml)
Mme D. Gisèle 47 ans N° 7 COLETSOS	quelques colonies	Témoin ISONIAZIDE (mcg/cm ²) 0,2 0,5 1	24	2.400	H ₃₇ RV 200 0 0 0	100% de la sou- che résistent à 1 mcg/cm ² au moins d'ISONIAZIDE (2 mcg/ml)
Mme D. Marie- Thérèse 28 ans N° 8 COLETSOS	nombreuses colonies	Témoin STREPTOMYCINE (mcg/cm ²) 1 5 10	125	12.500	H ₃₇ RV 200 0 0 0	80% de la sou- che résistent à 1 mcg/cm ² de STREPTOMYCINE (2 mcg/ml)
Mr C. Roger 41 ans N° 9 COLETSOS	quelques colonies	Témoin STREPTOMYCINE (mcg/cm ²) 1 5 10	350	35.000	H ₃₇ RV 200 0 0 0	100% de la sou- che résistent à 10 mcg/cm ² au moins de STREPTOMYCINE (20 mcg/ml)
Mr B. Jean-Claude 24 ans N° 10 COLETSOS	rare colonies	Témoin ISONIAZIDE (mcg/cm ²) 0,2 0,5 1	500	50.000	H ₃₇ RV 200 0 0 0	100% de la sou- che résistent à 0,2 mcg/cm ² d'ISONIAZIDE 15% résistent à 0,5 mcg/cm ² d'ISONIAZIDE (1 mcg/ml)

N O M	CULTURE INITIALE	Antibiotique	Nombre de Colonies		H ₃₇	RV	RESULTATS
Mr B. Jules 73 ans N° 11	quelques colonies	Témoin	1.000	100.000	H ₃₇	RV 200	100% de la sou- che résiste à 0,5 mcg/cm ² d'ISONIAZIDE 10% résistent à 1 mcg/cm ² d'ISONIAZIDE (2 mcg/ml)
		IZONIAZIDE (mcg/cm ²)					
		0,1	T ₁	T ₂		50	
		0,5	T ₁	T ₂		0	
		1	125	< T ₂		0	
		STREPTOMYCINE (mcg/cm ²)	3	300			10% de la souche résistent à 1 mcg/cm ² de STREPTOMYCINE (2 mcg/ml)
		1	contaminée	40		0	
		5	0	0		0	
		10	0	0		0	
Mr D. Joseph 60 ans N° 12 COLETSOS	quelques colonies	Témoin	1.200	120.000	H ₃₇	RV 150	100% de la sou- che résiste à 0,2 mcg/cm ² d'ISONIAZIDE 0,4 mcg/ml
		ISONIAZIDE (mcg/cm ²)					
		0,2	T ₁	T ₂		0	
		0,5	0	0		0	
		1	0	0		0	
Mr K. Mohamed 21 ans N° 13 COLETSOS	nombreuses colonies	Témoin	850	85.000	H ₃₇	RV 150	1% de la souche résiste à 0,2 mcg/cm ² d'ISONIAZIDE (0,4 mcg/ml)
		ISONIAZIDE (mcg/cm ²)					
		0,2	6	# T ₁		0	
		0,5	0	0		0	
		1	0	0		0	
Mr K. Bouaziz 42 ans N° 14 COLETSOS	rares colonies	Témoin	600	60.000	H ₃₇	RV 250	1% de la souche résiste à 0,2 mcg/cm ² d'ISONIAZIDE (0,4 mcg/ml)
		ISONIAZIDE (mcg/cm ²)					
		0,2	5	# T ₁		0	
		0,5	0	C		0	
		1	0	0		0	
Mr M. Guy 35 ans N° 15 COLETSOS	quelques colonies	Témoin	800	80.000	H ₃₇	RV 200	2% de la souche résistent à 0,2 mcg/cm ² (0,4 mcg/cl)
		ISONIAZIDE (mcg/cm ²)					
		0,2	16	> T ₁		0	
		0,5	0	0		0	
		1	0	0		0	

N O M	<u>CULTURE INITIALE</u>	<u>Antibiotique</u>	Nombre de Colonies		H ₃₇ RV	<u>RESULTATS</u>	
Mlle P. Denise 30 ans N° 16 COLETSOS	quelques colonies	Témoin	200	20.000	H ₃₇ RV 250	3% de la souche résistent à 0,2 mcg/cm ² d'ISONIAZIDE (0,4 mcg/ml)	
		ISONIAZIDE (mcg/cm ²)					
		0,2	6	> T ₁	0		
		0,5	0	0	0		
		1	0	0	0		
Mr W. Roland 26 ans N° 17 COLETSOS	nombreuses colonies	Témoin	1.700	170.000	H ₃₇ RV 200	30% de la sou- che résiste à 1 mcg/cm ² de STREPTOMYCINE (2 mcg/ml) 100% de la sou- che résistent à 0,5 mcg/cm ² de P.A.S. 2% à 1 mcg/cm ² (2 mcg/ml)	
		STREPTOMYCINE (mcg/cm ²)					
		1	500	< T ₂	0		
		5	0	0	0		
		10	0	0	0		
		P.A.S. (mcg/cm ²)	1.700	170.000			
		0,1	T ₁	T ₂	0		
		0,5	T ₁	T ₂	0		
		1	10	< T ₁	0		
		Mlle B. Gisèle 21 ans N° 18 COLETSOS	nombreuses colonies	Témoin	50		5.000
STREPTOMYCINE (mcg/cm ²)							
1	T ₁			T ₂	0		
5	0			rare	0		
10	0			0	0		
Mr M. Lucien 54 ans N° 19 COLETSOS	nombreuses colonies	Témoin	950	95.000	H ₃₇ RV 200	100% de la sou- che résistent à 1 mcg/cm ² de STREPTOMYCINE (2 mcg/ml)	
		STREPTOMYCINE (mcg/cm ²)					
		1	T ₁	T ₂	0		
		5	0	0	0		
		10	0	0	0		
Mr M. Louis 41 ans N° 20 COLETSOS	très nombreuses colonies	Témoin	300	30.000	H ₃₇ RV 200	50% de la sou- che résistent à 1 mcg/cm ² de STREPTOMYCINE (2 mcg/ml)	
		STREPTOMYCINE (mcg/cm ²)					
		1	150	< T ₂	0		
		5	0	0	0		
		10	0	0	0		

<u>N O M</u>	<u>CULTURE INITIALE</u>	<u>Antibiotique</u>	<u>N°mbre de Colonies</u>	<u>H₃₇ RV</u>	<u>RESULTATS</u>
Mme N. Paulette 35 ans N° 21 COLETSOS	très nombreuses colonies	Témoin STREPTOMYCINE (mcg/cm ²) .1 5 10	1.300 130.000 125 < T ₂ 0 0 0 0	H ₃₇ RV 200 0 0 0	10% de la sou- che résistent à 1 mcg/cm ² de STREPTOMYCINE (2 mcg/ml)
Mlle P. Jacqueline 30 ans N° 22 COLETSOS	1 colonie Repiquage	Témoin ISONIAZIDE (mcg/cm ²) 0,2 0,5 1	1.700 170.000 75 < T ₂ 0 0 0 0	H ₃₇ RV 250 0 0 0	4% de la souche résiste à 0,2 mcg/cm ² d'ISONIAZIDE (0,4 mcg/ml)
Mr CH. Raoul 49 ans N° 23	quelques colonies souche difficile à cultiver	Témoin ISONIAZIDE (mcg/cm ²) 0,2 0,5 1	500 60 0 0	H ₃₇ RV 200 0 0 0	10% de la souche résistent à 0,2 mcg/cm ² d'ISONIAZIDE (0,4 mcg/ml)
Milieux préparés par COLETSOS sauf P.A.S. milieu I. F Lille		Témoin STREPTOMYCINE (mcg/cm ²) 1 5 10	500 250 0 0	200 0 0 0	50% de la sou- che résistent à 1 mcg/cm ² de STREPTOMYCINE (2 mcg/ml)
		Témoin P.A.S. (mcg/ml) 0,12 0,25 0,50	400 40.000 200 T ₂ 200 T ₂ 200 T ₂	200 0 0 0	50% de la sou- che résistent à 0,50 mcg/ml au moins de P.A.S.
Mr B. Bruno 42 ans N° 24 Milieu I.P Lille	quelques colonies	Témoin STREPTOMYCINE (mcg/ml) 1 2 4	110 11.000 T ₁ T ₂ 50 < T ₂ 30 < T ₂	H ₃₇ RV 100 quelques 0 0	100% de la sou- che résistent à 1 mcg/ml 45% à 2 mcg/ml 35% à 4 mcg/ml de STREPTOMYCINE

<u>N O M</u>	<u>CULTURE INITIALE</u>	<u>Antibiotique</u>	<u>Nombre de Colonies</u>	<u>H</u> 37	<u>RV</u>	<u>RESULTATS</u>
Mr P. Gaëtan 57 ans N° 25 I.P. Lille	nombreuses colonies	Témoin	130 13.000	H ₃₇	RV 100	100% de la sou- che résistent à 4 mcg/ml au moins de STREPTOMYCINE
		STREPTOMYCINE (mcg/ml)				
		1	T ₁ T ₂	1 à 2		
		2	T ₁ T ₂	0		
		4	T ₁ T ₂	0		
Mr B. Gustave 78 ans N° 26 I.P. Lille	très rares colonies	Témoin	600 60.000	H ₃₇	RV 100	100% de la sou- che résistent à 1 mcg/ml de STREPTOMYCINE 10%, à 2 mcg/ml
		STREPTOMYCINE (mcg/ml)				
		1	T ₁ T ₂	0		
		2	80 < T ₂	0		
		4	0 0	0		

LES R E S U L T A T S

A) - LA FREQUENCE :

Pendant la période allant du 1er janvier 1961 au 30 septembre 1962 il a été pratiqué 202 mesures de résistance chez 202 malades.

- 188 malades étaient neufs; 6 n'avaient reçu qu'un traitement de courte durée; 8, bien que rechutant ou récidivant, n'avaient pas reçu d'antibiotique - ces 14 malades pouvaient donc être considérés comme neufs.

La sensibilité des souches de bacilles de Koch fut étudiée :

- 168 fois aux 3 antibiotiques usuels (P.A.S.
(ISONIAZIDE
(STREPTOMYCINE
- 1 fois à ces 3 antibiotiques et à l'ETHIONAMIDE
- 33 fois aux 7 antibiotiques.
- 26 souches, soit 12,8 %, se montrèrent résistantes à 1, 2 ou 3 antibiotiques.- Plus précisément :
 - 23 souches résistèrent à 1 antibiotique (11,3 %)
 - 2 à deux antibiotiques (1 %)
 - 1 à trois antibiotiques.
- La résistance à l'ISONIAZIDE fut rencontrée 15 fois (7,4 %)
 - dont : 13 fois isolée (6,4 %)
 - et : 2 fois associée.
- La résistance à la STREPTOMYCINE fut rencontrée 13 fois (6,4 %)
 - dont : 10 fois isolée (4,9 %)
 - et : 3 fois associée.
- La résistance au P.A.S. fut rencontrée 2 fois (1 %)
 - et toujours associée.
- La résistance à l'ISONIAZIDE et STREPTOMYCINE fut rencontrée 1 fois
- celle à P.A.S. et STREPTOMYCINE : 1 fois également.

- Enfin, sur les 202 malades, 1 seul était porteur de bacilles résistants aux 3 antibiotiques : P.A.S.
ISONIAZIDE
et STREPTOMYCINE.

Notons que parmi les 33 souches étudiées, aucune ne fut trouvée résistante à l'ETHIONAMIDE, KANAMYCINE, CYCLOSERINE et VIDOMYCINE.

L'âge moyen de nos malades résistants était de 39 ans.

Les femmes présentaient une résistance 7 fois (28 %); les hommes 19 fois (72 %), - ce qui correspond à peu près à la distribution de sexe de nos 202 malades.

Parmi les sujets transplantés, nous notons :

- 5 malades résistants, - ce qui correspond également à la répartition entre français et étrangers de nos malades.
- Parmi ces 5 malades, 3 étaient Nord-Africains; 2 Espagnols.

Ainsi, parmi les malades tuberculeux jamais traités, entrant à l'hôpital FOCH et présentant une culture positive :

- 1 sur 8 est résistant à au moins 1 antibiotique;
- 1 sur 67 est résistant à au moins 2 antibiotiques;
- 1 malade sur 13 n'ayant jamais reçu d'ISONIAZIDE lui est résistant;
- 1 malade sur 15 n'ayant jamais reçu de STREPTOMYCINE lui est résistant.

CARACTERES BACTERIOLOGIQUES

Les niveaux de résistance des différentes souches de bacilles sont indiqués dans le tableau ci-dessous. Nous n'avons indiqué que le niveau le plus élevé de la résistance de chaque souche. Les deux résistances au P.A.S. ne figurent pas dans ce tableau.

ISONIAZIDE mcg / ml	Echelle	Nombre de Souches Résistantes	1 à 10 %	10 à 50 %	50 à 100 %
	0,1	1			100 %
	0,2	3		50 %	100 % 100 %
	0,4	7	1%, 1%, 2%, 3%, 4%	10 %	100 %
	0,5	0			
	1	2			100 % 100 %
	2	2	10 %		100 %
	=====				
STREPTOMYCINE mcg / ml	1	0			
	2	10	10%, 10%, 10%	15%, 30%, 50%, 50%	80%, 100%, 100%
	4	2		35 %	100 %
	10	0			
	20	1			100 %

L'absence ou la rareté de souches résistantes à des niveaux peu élevés (0,1 mcg/ml - 0,2 mcg/ml d'ISONIAZIDE, ou 0,1mcg/ml de STREPTOMYCINE) provient de ce que la grande majorité des antibiogrammes ont été effectués sur des milieux préparés par P. COLETOS; la valeur la plus basse de l'échelle des concentrations était, pour quelques lots de tubes, 0,1 mcg. par cm² (0,2 mcg/ml), et pour la plupart des lots 0,2 mcg/cm² soit 0,4 mcg/ml. d'ISONIAZIDE.

Utilisant les critères de G. CANETTI et J. GROSSET, presque toute la souche résistante à 0,1 mcg/ml d'ISONIAZIDE et quelques souches résistantes à 0,2 mcg/ml d'ISONIAZIDE n'ont pu être décelées.

Cette erreur par défaut n'a eu par contre aucune incidence pratique pour les souches résistantes à la STREPTOMYCINE.

- L'élimination de souches atypiques ne fut jamais envisagée de façon systématique- cependant, il ne fut jamais découvert de souches chromogènes ou à croissance rapide - l'allure de résistance ne s'apparente guère à celles rencontrées avec de telles souches; il n'y avait, en particulier, que deux résistances au P.A.S.

- Enfin, de telles souches sont peu fréquentes dans la région Parisienne.

CARACTERES CLINIQUES ET RADIOLOGIQUES DES
TUBERCULOSES A BACILLES RESISTANTS D'EMBLEE

A) - CARACTERES CLINIQUES :

Les circonstances de découverte de ces 26 tuberculoses ne diffèrent guère de celles de malades porteurs de tuberculose à bacilles sensibles.

En effet, 12 de ces malades furent reconnus par des examens systématiques, ce qui ne veut pas dire que leur maladie ait été absolument latente; l'interrogatoire retrouvait très souvent une discrète altération de l'état général, quelques signes fonctionnels respiratoires trop peu bruyants pour inquiéter.

- 14 de ces malades furent dépistés à l'occasion de symptômes thoraciques ou de troubles de l'état général; dans ce groupe nous notons : 2 hémoptysies, 2 dépistages s'accompagnant de virage de cuti réaction chez l'un des enfants des malades; malheureusement nous ne savons si ces enfants ont présenté des primo-infections graves, si les souches de bacilles de Koch infectantes ont été chez eux isolées et testées.

Parmi ces 26 malades :

- 8, présentaient une importante altération de l'état général, et une vitesse de sédimentation très accélérée;
- 1 de ces 8 malades présentait une souche résistante à l'ISONIAZIDE et à la STREPTOMYCINE; 4 d'entre eux possédaient des souches résistantes à la STREPTOMYCINE; 3, enfin, des souches résistantes à l'ISONIAZIDE.

Il ne semble déjà pas que la fréquence des tuberculoses évolutives, à grand retentissement général, soit particulièrement basse lorsque la souche de bacilles est résistante aux antibiotiques.

Il ne semble déjà pas que selon l'antibiotique la gravité clinique de la maladie soit moindre.

- 83 -

B) - CARACTERES RADIOLOGIQUES :

- En classant selon la nature des lésions (infiltrat, nodule, caverne), l'étendue, les dossiers radiologiques, nous obtenons pour nos 26 malades :

- 1 forme sans lésion radiologique parenchymateuse apparente, mais avec épanchement pleural, et des bacilles poussant à la mise en culture du liquide de tubage gastrique;
- 11 tuberculoses nodulaires pures,
 - dont : 2 très discrètes (un ou quelques nodules),
 - 4 unilatérales plus étendues,
 - 5 bilatérales plus étendues également.
- 14 formes cavitaires,
 - dont : 2 monocavitaires,
 - 12 associant des formes nodulaires ou infiltratives à des géodes. C'est dans ce lot que l'on isole les 4 formes les plus graves de cette étude, avec lésions radiologiques bilatérales étendues, atteinte profonde de l'état général, fièvre, signes fonctionnels respiratoires et vitesse de sédimentation très accélérée.

Si nous comparons les aspects radiologiques de ces tuberculoses, selon l'antibiotique auquel la souche responsable résiste, nous trouvons :

- Pour l'ISONIAZIDE isolé : 13 tuberculoses
 - dont la forme avec des bacilles dans le liquide de tubage, pas d'image parenchymateuse, mais un épanchement pleural,
- 8 nodulaires pures,
 - dont : 2 discrètes unilatérales (un et quelques nodules)
 - 3 unilatérales plus étendues
 - 3 bilatérales
- 4 formes associant cavités et nodules,
 - dont : 3 associant des lésions bilatérales,
 - 1 cantonnée à un seul côté.

C'est parmi ces 4 formes que se trouvent deux atteintes très graves pluricavitaires, avec d'importants signes généraux et fonctionnels, et une vitesse de sédimentation très accélérée.

- Parmi les 10 formes à bacilles résistants à la seule STREPTOMYCINE, nous dénombrons :

- 2 tuberculoses nodulaires pures,
- 2 bilatérales moyennement étendues dont 1 associant nodule et foyer rond plein
- 8 tuberculoses cavitaires :
 - 1 monocavitaire
 - 7 pluricavitaires ou associant en outre des aspects nodulaires ou infiltratifs.

Cinq de ces sept formes associent des lésions des deux côtés.

Il n'existe aucune forme très discrète comme en ce qui concerne l'ISONIAZIDE, mais on retrouve 2 formes ayant la même gravité que les formes "graves" à bacilles résistants à l'ISONIAZIDE.

— Parmi les tuberculeux à bacilles résistants à plusieurs antibiotiques il y a :

- ISONIAZIDE et STREPTOMYCINE :
 - 1 tuberculose nodulaire bilatérale, pluricavitaire unilatérale avec signes généraux importants et vitesse de sédimentation accélérée;
- STREPTOMYCINE et P.A.S. :
 - 1 tuberculose nodulaire unilatérale moyennement étendue.
 - La forme qui possédait des bacilles résistants aux 3 antibiotiques était une forme monocavitaire.

La comparaison des images radiologiques selon l'antibiotique auquel résiste la souche responsable fait apparaître que :

les trois formes les plus bénignes sont des tuberculoses à bacilles ISONIAZIDO résistants; la fréquence des formes cavitaires est plus que doublée lorsque les bacilles sont résistants à la STREPTOMYCINE que lorsqu'ils sont résistants à l'ISONIAZIDE.

Cela veut-il dire que les tuberculose à bacilles ISONIAZIDO résistants seraient d'une gravité moindre chez l'homme ?

Nous le pensons pas, la fréquence prédominante des tuberculoses à bacilles résistants à l'ISONIAZIDE ne paraît guère en faveur d'une bénignité accrue. Le nombre de cas ici étudiés est insuffisant pour apporter une conclusion formelle et il se peut très bien qu'il s'agisse d'une série exceptionnelle.

L'étude des observations de malades porteurs d'une tuberculose cavitaire à bacilles résistants à la STREPTOMYCINE montre que parmi ces 8 malades, 4 l'étaient dans des circonstances très particulières que l'on ne retrouve pas chez les malades porteurs de bacilles Isoniazido résistants, à savoir :

- Une pneumoconiose associée; un diabète acido cétosique grave, facteurs aggravants indiscutables et deux rechutes.

Nous reviendrons plus tard sur le cas de ces deux rechutes.

EVOLUTION DES TUBERCULOSES A BACILLES RESISTANTS D'EMBLEE SOUS CHIMIOTHERAPIE

L'étude de l'évolution de nos malades porteurs de bacilles résistants d'emblée est intéressante car à son terme se posent plusieurs questions :

- La triple antibiothérapie initiale est-elle valable, ou faut-il associer 4 antibiotiques d'emblée ?

Est-il toujours nécessaire de supprimer l'antibiotique auquel les bacilles résistent, et faut-il le remplacer par une drogue à laquelle ils sont sensibles ?

Un antibiotique auquel les bacilles résistent in vitro peut-il être conservé, avec bénéfice, après adjonction d'un antibiotique efficace ?

Il est relativement aisé de répondre à certaines questions; il l'est infiniment moins de le faire à d'autres. Nous ne discuterons pas dans ce chapitre des modalités thérapeutiques des tuberculoses à bacilles résistants d'emblée, mais donnerons uniquement les résultats obtenus par le traitement de nos malades.

Nous avons dû éliminer quelques observations; certains malades ont été suivis trop peu de temps (moins de 6 mois) pour que des conclusions valables puissent être tirées. Un malade n'ayant reçu des antibiotiques que pendant 2 mois pour des raisons d'intolérance, nous n'avons pu retenir son histoire.

- 11 malades furent suivis pendant 12 mois et plus;
- 10 le furent entre 6 et 11 mois; l'un d'entre eux ne reçut que 2 mois d'antibiothérapie;
- 5 ne furent observés que pendant moins de 6 mois.

L'étude évolutive ne portera donc que sur 20 dossiers. Il est évident que la durée d'observation est trop courte pour la grande majorité des malades. Tout au plus nous n'avons pu qu'apprécier à court terme l'efficacité du traitement.

Les résultats obtenus ont été classés en 3 groupes :

- RESULTATS EXCELLENTS -

Dans ce groupe les bacilles ont disparu de l'expectoration en moins de 3 mois, et un nettoyage radiologique quasi complet a été observé au terme de la période d'observation.

- RESULTATS FAVORABLES -

Les bacilles ont disparu en moins ou en plus de 3 mois; le nettoyage radiologique a été moins rapide et moins complet que chez les malades du premier groupe.

- RESULTATS DEFAVORABLES -

Les bacilles ont subsisté ou sont réapparus; les lésions radiologiques ont persisté, ou il y a eu une poussée évolutive.

PARMI CES 20 MALADES :

- 18 étaient porteurs de bacilles mono résistants (à l'ISONIAZIDE : 10 fois; à la STREPTOMYCINE : 8 fois).

Une souche présentait une résistance double (P.A.S. et STREPTOMYCINE); une souche enfin une résistance triple (P.A.S.; ISONIAZIDE et STREPTOMYCINE).

- 19 malades reçurent une antibiothérapie triple initiale (P.A.S., ISONIAZIDE, STREPTOMYCINE); le 20ème (diabète acidocétosique déséquilibré) ne reçut qu'ISONIAZIDE et STREPTOMYCINE.
- 11 malades, au vu de l'antibiogramme, eurent leur traitement complété par adjonction d'un autre antibiotique.
- 7 fois l'antibiotique auquel les bacilles étaient résistants fut supprimé; 4 fois il fut conservé.
- 9 malades n'eurent aucune modification thérapeutique soit que l'atteinte radiologique ait été discrète, soit que le niveau

de résistance ait été bas ou considéré alors comme sans signification, soit, surtout, qu'une évolution rapidement favorable ait montré l'efficacité du traitement initial.

- 19 malades reçurent une antibiothérapie initiale triple; il fut obtenu :

- 3 résultats EXCELLENTS;
- 14 résultats FAVORABLES;
- 2 résultats DEFAVORABLES; à savoir :

1 fois la persistance d'images encore importantes, et
1 fois la persistance, également, après exérèse controlatérale, d'images inquiétantes.

- N'ayant aucun groupe de malades n'ayant reçu 2 ou 1 seul antibiotique, il ne nous est pas possible d'apprécier comparativement ces résultats; nous les jugeons cependant très satisfaisants.

- La comparaison des résultats obtenus chez des malades soumis à un traitement inchangé, et chez ceux à qui un nouvel antibiotique a été prescrit, donne les chiffres suivants :

MALADES N'AYANT REÇU AUCUN NOUVEL ANTIBIOTIQUE :

- 2 résultats EXCELLENTS;
- .. - 5 résultats FAVORABLES;
- 2 résultats DEFAVORABLES.

MALADES AYANT REÇU 1 ou PLUSIEURS AUTRES ANTIBIOTIQUES :

- 1 résultat EXCELLENT;
- 9 résultats FAVORABLES;
- 1 résultat DEFAVORABLE.

Ces deux groupes de malades ne sont pas absolument semblables.

Les gravités des formes sont à peu près également partagées (6 formes cavitaires dans le premier lot; 7 formes dans le deuxième).

Les niveaux de résistance sont également partagés de façon à peu près identique dans les deux groupes, mais 2 cas "favorables" du

2ème groupe sont, en fait, des échecs du maintien d'une drogue à laquelle les bacilles sont résistants sans adjonction d'un nouvel antibacillaire (Cas n° 2 et Cas n° 22). - et chez les malades du 1er groupe le traitement n'était pas modifié que parce que les bacilles disparaissaient rapidement, et que se dessinait vite une amélioration radiologique.

Compte tenu de ces éléments, il nous paraît raisonnable d'affirmer que les résultats ont été meilleurs lorsque l'antibiothérapie a été adaptée aux données de l'antibiogramme.

- Peut-on penser, dans certaines limites de niveau de résistance, qu'un antibiotique auquel les bacilles résistent, sera efficace ?

- Mr CH. (Cas n° 23), présente une tuberculose monocavitaire bacillifère à bacilles de Koch résistants d'emblée à l'ISONIAZIDE (0,4 mcg/ml), au P.A.S. (0,50 mcg/ml) et à la STREPTOMYCINE (2 mcg/ml). - Il reçoit uniquement ces 3 antibiotiques (1 g. de STREPTOMYCINE; 600 mg. d'ISONIAZIDE, et 15 g. de P.A.S. pro die); en 2 mois les bacilles ont disparu de l'expectoration; en 7 mois la géode est remplacée par une opacité étoilée. Il eut été intéressant chez ce malade de mesurer les taux d'antibiotiques actifs du Sérum.

Chez un tel malade la guérison rapide montre que dans ce cas les concentrations d'antibiotique, au contact des bacilles étaient suffisantes pour qu'en dépit des niveaux de résistance ils ne puissent survivre.

Dans une autre observation, par contre, l'antibiotique auquel résistaient les bacilles fut inefficace, et ne put empêcher une aggravation.

- Mlle C. Jacqueline (Cas n° 2) présentait une tuberculose nodulaire discrète à bacilles fortement résistants à l'ISONIAZIDE (100 % de la souche résistent à 1 mcg/ml au moins d'ISONIAZIDE). Sous triple antibiothérapie l'évolution fut satisfaisante, et la STREPTOMYCINE fut suspendue au total de 35 g.

Mlle C. ne prenait donc que de l'ISONIAZIDE et du P.A.S. lorsque survint une aggravation : Le nodule grossissait et s'excavait; l'ISONIAZIDE étant inefficace le P.A.S. seul n'avait pu empêcher une poussée évolutive de survenir.

Cette observation a le mérite de montrer en outre le danger d'une Isoniazido résistance méconnue : A la phase initiale du traitement le malade étant sous triple antibiothérapie, ses bacilles, monorésistants dans la plupart des cas, sont combattus par deux antibiotiques et la survie de variants résistants est très improbable.

La STREPTOMYCINE ne peut être administrée de façon très prolongée. Vient un jour où le malade ne recevra que P.A.S. et ISONIAZIDE. Si à ce moment subsistent dans les lésions un nombre suffisant de bacilles actifs et que toutes les conditions soient réalisées pour que l'ISONIAZIDE soit totalement inefficace, l'aggravation est très probable en dépit du P.A.S.

TRAITEMENTS NON MODIFIES

TRAITEMENTS ADAPTES A LA MESURE
DE RESISTANCE

	<u>Echelle</u>	<u>Nombre de souches résis- tantes</u>		<u>Echelle</u>	<u>Nombre de souches résis- tantes</u>
ISONIAZIDE mcg / ml	0,1		ISONIAZIDE mcg / ml	0,1	
	0,2	1		0,2	2
	0,4	2		0,4	3
	0,5			0,5	
	1	2			
	2			1	1
	:			2	1
STREPTOMYCINE mcg / ml	1		STREPTOMYCINE mcg / ml	1	
	2			2	2
	4	4		4	2
	10			10	
	20	1		20	

- Niveaux de résistance des souches de bacilles de Koch isolés chez les 20 malades suivis de façon suffisamment prolongée.

CONDITIONS D'APPARITION - PHTISIOGENESE

Nous ne possédons que peu de cas où l'histoire de l'infection tuberculeuse est connue avec quelque précision; l'immense majorité de nos malades, avons-nous déjà dit, ignore la date de virage de la cuti réaction et une éventuelle vaccination par le B.C.G.

Les contamineurs n'ont jamais été découverts, et donc l'identité des souches du contamineur et du contaminé n'a pu être vérifiée. Cependant nous pouvons, connaissant chez 6 malades, soit la date de virage de la cuti réaction, soit la date à partir de laquelle le malade savait ses réactions allergiques positives, émettre des hypothèses sur les conditions d'apparition de ces tuberculoses.

- Mlle C. Jacqueline (Cf. n° 2), a présenté en 1948 un virage de cuti; en 1961 elle est reconnue porteuse d'une tuberculose à bacilles Isoniazido résistants. De tels bacilles n'ayant pu exister en 1948 il ne peut s'agir que d'une tuberculose de réinfection exogène.
- Il en est de même pour Mr M. Guy (Cf n° 15), qui avait été soigné en 1945 pour un épanchement pleural gauche avec cuti positive et qui en 1961 se révèle porteur d'une atteinte à bacilles Isoniazido résistants.
- Mlle P. Denise entre dans le même cas (Cf. n° 16); elle fait en 1936 une primo infection et en 1961 elle présente une tuberculose à bacilles Isoniazido résistants.
- Mlle P. Pacqueline (Cf. n° 22), vire sa cuti en 1952 et c'est 10 ans plus tard qu'elle sera découverte affligée d'une tuberculose à bacilles résistants d'emblée à l'ISONIAZIDE.

Chez les deux malades suivants il s'agit très probablement de tuberculoses de réinfection, sans que l'on puisse affirmer si elles sont d'origine exogène ou endogène.

- Mr B. Jean-Claude (Cf. n° 10) se sait porteur d'une cuti positive depuis 1954; en 1961, soit 7 ans après, il est découvert atteint d'une tuberculose à germes ISONIAZIDO résistants.

- Mlle B. Gisèle (Cf. n° 18) a viré sa cuti en 1952; en novembre 1961 elle est hospitalisée pour une tuberculose à bacilles STREPTOMYCINO résistants.

La primo infection de ces deux malades aurait pu être causée par des bacilles déjà résistants, car à cette époque (1952 pour la STREPTOMYCINE; 1954 pour l'ISONIAZIDE) des contaminations par de tels germes, quoique rares, étaient connues.

L'atteinte tuberculeuse survenant longtemps après la primo-infection (9 ans, et plus de 7 ans); elle correspond à une tuberculose de réinfection.

Chaque fois qu'il a été possible de connaître l'histoire de l'infection tuberculeuse chez nos malades nous nous sommes aperçus qu'il s'agissait de tuberculose de réinfection, exogène le plus souvent. Nous ne voyons pas pour quelles raisons il en serait autrement chez tous ces malades adultes qui ignorent la date de virage de leur cuti réaction.

Deux de nos malades étaient hospitalisés pour une rechute (Mr B. Bruno (Cf. n° 24, et Mme D. Marie-Thérèse, Cf. n° 8). Ces deux malades, qui avaient été découverts porteurs d'une tuberculose respectivement en 1945 et 1949, possédaient tous deux des bacilles Streptomycino-résistants.

La première atteinte avait été traitée par le repos et la collapsothérapie (Pneumothorax entretenu 4 et 6 ans), et aucun de ces deux malades n'aurait reçu d'antibiotique.

Qu'il y ait, parmi les 8 malades rechutants, 2 porteurs de germes résistants nous paraît quelque peu suspect, car parmi les 202 malades étudiés 1 sur 15 seulement présentait une résistance d'emblée à la STREPTOMYCINE.

Est-il possible que Mme D. découverte tuberculeuse en 1949 et suivie jusqu'en 1955, n'ait jamais reçu d'antibiotique et notamment de STREPTOMYCINE ?

Par contre, il semble plus vraisemblable que Mr B. n'ait reçu aucune drogue antibacillaire de 1945 à 1949.

Son histoire devient alors très intéressante car il s'agirait d'une tuberculose de réinfection survenant après une atteinte tuberculeuse guérie.

Au terme de cette étude portant sur 202 malades adultes, malades neufs ou considérés comme tels, présentant une culture de bacilles de Koch positive, recrutés dans un service hospitalier parisien de Phtisiologie où est mise en route de façon systématique, dès l'entrée, une culture, où est effectuée de façon systématique également, avant tout traitement, une mesure indirecte de résistance, nous retiendrons plusieurs éléments :

- Tout d'abord, la fréquence importante des résistances d'emblée
 - 12,8 % des souches étudiées sont résistantes à 1, 2 ou 3 antibiotiques.

Les critères de résistance choisis se basent sur l'étude statistique des niveaux de résistance rencontré parmi les bacilles de nombreuses souches "sauvages".

Il s'agit surtout de mono résistances (88 % des souches résistantes) à l'ISONIAZIDE d'abord; à la STREPTOMYCINE ensuite. Les résistances au P.A.S. sont rares. Les résistances d'emblée à 2 ou 3 antibiotiques sont rares également (respectivement 2 et 1 souches).

Ces résistances se répartissent également quel que soit le sexe, et il ne semble pas que les malades étrangers du service (Nord Africains surtout) bien que vivant dans de plus mauvaises conditions sociales, présentent plus fréquemment des atteintes à bacilles résistants d'emblée.

- Ensuite, de par les circonstances de découverte, de par leurs caractères cliniques ou radiologiques, ces tuberculoses ne se distinguent pas des tuberculoses à germes sensibles. La gravité en est semblable, et il n'apparaît pas non plus, malgré les apparences, que la résistance à l'ISONIAZIDE confère une bénignité accrue.

- Ensuite encore, l'étude de l'évolution sous traitement de 20 de ces tuberculoses à bacilles résistants d'emblée montre :

Le caractère absolument indispensable d'une mesure de résistance avant tout traitement antibiotique sous peine de risquer des échecs, ou des tâtonnements inutiles.

La validité de la triple association initiale de STREPTOMYCINE, ISONIAZIDE et P.A.S. - Les résistances à 2 ou 3 antibiotiques sont rares, et un malade monorésistant ainsi traité sera toujours sous au moins deux antibiotiques efficaces; mais il faudra ultérieurement adapter l'antibiothérapie de façon que le malade prenne au moins 2 drogues auxquelles ses bacilles restent sensibles.

Dans certains cas, bien que le laboratoire indique que le germe est résistant à tel antibiotique, ce dernier peut être efficace in vivo.

Nous pensons cependant que le maintien d'un tel antibiotique dans une double, voire une mono antibiothérapie, ne peut être effectué qu'avec beaucoup de précautions.

- Nous reviendrons d'ailleurs sur ce problème.

- Enfin, bien que les contamineurs n'aient jamais été retrouvés nous avons pu chez une minorité de nos malades établir les conditions de la contamination. Il s'agissait dans tous les cas de tuberculoses de surinfection, et le plus souvent de surinfection exogène.

Pour un de ces malades il s'agit même, pensons-nous, d'une tuberculose de surinfection exogène survenant après une atteinte tuberculeuse guérie.

- CRITIQUE ET DISCUSSION -

I) - MATERIEL ET METHODES

A/ - LE MALADE :

Une telle enquête, portant sur les malades d'un service hospitalier, comporte, de par son matériel même, un certain nombre d'insuffisances.

L'étude précise des antécédents du malade est difficile; seuls certains tuberculeux jeunes connaissent la date de virage de leur réaction tuberculinique; l'absence totale de traitement antérieur ne peut pas toujours être affirmée formellement.

La recherche du contaminateur, qui revêt ici une si grande importance, est longue et ardue, ces adultes possédant un cercle de fréquentation très étendue. Ici plus souvent qu'ailleurs le contaminateur s'esquivera, étant fréquemment un tuberculeux indiscipliné qui s'est traité irrégulièrement.

Le Service hospitalier est une étape brève dans le traitement d'un tuberculeux.

Une étude nécessite d'être effectuée, sinon par la même personne, au moins par la même équipe sensibilisée au problème étudié.

Tous nos malades partent en Sanatoria après 2 à 3 mois de traitement dans le Service. Selon les sanatoria les doctrines en matière de résistance varient beaucoup et telle souche ici jugée résistante, sera là jugée sensible avec toutes les incidences thérapeutiques que cela comporte.

Et pourtant ce matériel d'étude, si imparfait soit-il, représente la grande majorité des tuberculeux dans notre Pays.

B/ - LES TECHNIQUES BACTERIOLOGIQUES -

La méthode choisie est une méthode de mesure quantitative et indirecte.

Les mesures uniquement qualitatives sont trop imprécises et doivent être abandonnées. Il est capital de connaître, certes, les niveaux de résistances des bacilles, mais aussi la proportion de bacilles d'une souche résistant à ces niveaux.

La résistance d'une population bactérienne s'estime par la connaissance du nombre d'individus résistants à telle ou telle concentration d'antibiotique.

Une technique directe possède l'avantage de la rapidité (la lecture peut être effectuée au bout d'un mois). Ce gain de temps est intéressant pour la conduite du traitement, mais elle nécessite une expectoration assez riche en bacilles, les contaminations ne sont pas exceptionnelles et la lecture est parfois difficile, un nombre très variable de colonies poussant sur les différents tubes témoins.

Certains y voient l'avantage de tester la totalité des bacilles émis par le malade, mais la population bacillaire émise est-elle vraiment l'exact reflet de la population bacillaire intralésionnelle, celle-là même qui importe sur le plan thérapeutique ?

Pratiquer une mesure de résistance à partir d'une culture initiale présente de nombreux avantages. - Tout d'abord, il est possible de tester avec sécurité les sujets à expectoration pauvre, ou ceux chez qui par les méthodes optiques de recherche, il n'a pas été découvert de bacilles. Les contaminations avec une bonne technique sont impossibles et le nombre de colonies sur les tubes témoins variant peu, la lecture est plus facile et plus précise.

Cette technique n'est valable qu'à condition de ne pas utiliser de semences inconnues, trop lourdes avec risque de méconnaissance de la fraction sensible, trop légères avec risque de méconnaissance de rares résistants.

La technique ici adoptée nous paraît satisfaire à ces conditions; grâce au dosage néphélométrique la semence est connue avec une précision suffisante, la suspension initiale est ajustée de façon à obtenir un nombre de colonies comptable avec la dilution de 10^{-5} . Le nombre de tubes témoins établis à 2 dilutions différentes permet un dénombrement facile des colonies et une bonne vérification. La mesure régulière de la sensibilité d'une souche témoin (H₃₇ R.V.) permet enfin de vérifier la fidélité de la méthode.

Les mesures de résistance de nos malades ont été effectuées par le laboratoire Central du Centre Médico Chirurgical FOCH qui constitue un service autonome. - Ce service ne peut, dans les conditions actuelles, préparer lui-même les milieux de culture et a donc été obligé d'adopter un type de milieu préparé à l'extérieur, changeant de milieu si il jugeait que tel autre milieu de culture était plus satisfaisant.

Il est évidemment regrettable, bien que la technique ait été inchangée, que les milieux aient été modifiés.

La conséquence de cet état de chose a été la méconnaissance de quelques résistances à l'ISONIAZIDE. Nombre de souches résistantes à 0,1 et 0,2 mcg/ml d'ISONIAZIDE n'ont pu être décelées et nous savons que notre statistique donne des valeurs inférieures à la réalité.

C/ - LES CRITERES -

Sur le plan bactériologique général il n'existe que des souches sensibles à des concentrations diverses de drogues antibacillaires. L'efficacité d'une thérapeutique antibiotique dépend de la sensibilité de la population bactérienne en cause (définie par les niveaux de résistance des différents individus et le nombre d'individus résistants à tel ou tel niveau) et de la concentration d'antibiotique réalisée au contact de cette population.

Le premier facteur n'est connu qu'en valeur relative; la mesure de résistance ne donne que la proportion de bacilles résistants et non leur nombre. On conviendra sans peine que le pronostic est très différent pour une lésion contenant 10^9 bacilles parmi lesquels 1 sur 1000 résiste à l'ISONIAZIDE et pour une lésion contenant 10^6 bacilles par exemple avec la même proportion de résistants.

Le deuxième facteur est par contre extrêmement variable.

La tolérance d'un antibiotique diffère d'un sujet à l'autre. - Le métabolisme d'une drogue varie selon les individus; ainsi certains malades acétylent très vite l'Isoniazide et leur taux d'Isoniazide au contact des bacilles seront faibles, si fortes soient les doses administrées.

Tel antibiotique agira plus ou moins bien selon les conditions locales; la Streptomycine n'agit pas sur les bacilles sis dans les macrophages; un Ph trop acide, certaines substances antagonistes peuvent lui être défavorables.

Une fois connue la structure d'une population bactérienne est-il possible d'affirmer que les antibiotiques antituberculeux, aux doses où ils sont habituellement prescrits, parviendraient à la détruire ?

Etudier le profil de la sensibilité d'un grand nombre de souches sauvages et le comparer avec celui obtenu par l'étude d'un grand nombre ayant déjà fait la preuve de leur résistance, isolées chez des malades déjà traités, est une façon de répondre à la question. Il est bien évident, mais uniquement pour les souches dont les niveaux de résistance sont bas, que telle souche qui a résisté chez tel malade à une certaine dose d'antibiotique, pourrait, les facteurs personnels et locaux influant, être sensible à la même dose chez un autre malade.

Ces critères ne peuvent être absolus; ils ne peuvent qu'indiquer le seuil à partir duquel un échec risque de survenir, cet échec devenant inéluctable au fur et à mesure que la résistance s'accroît.

Les critères de résistance proposés par les auteurs sont extrêmement variable; ils varient selon les milieux de culture utilisés pour la mesure, selon le mode et la forme d'introduction de l'antibiotique, selon les facteurs enfin d'appréciation du caractère résistant.

Nous avons déjà indiqué les critères adoptés par THIBIER - CANETTI et GROSSET. Le Professeur BARIETY utilisant une méthode de titrage indirecte sur milieu de Loëwenstein-Jensen imprégné en surface d'antibiotique, considère qu'une souche est résistante à l'Isoniazide si les bacilles ne sont pas inhibés par 1 mcg/cm² d'Isoniazide (soit 2 mcg/ml).

G. ROCHER et J. VIALLER, qui utilisent également une méthode indirecte (milieu de Youmans au sérum de cheval) considèrent comme résistante à l'Isoniazide toute souche qui se développe en présence de 0,5 mcg/ml d'Isoniazide; les souches sensibles sont inhibées par 0,1 mcg/ml d'Isoniazide; entre ces deux concentrations les souches sont considérées comme "intermédiaires".

Aux Etats-Unis, CHAVES, de New-York, utilisant une méthode de titrage directe avec des ensemencements parfois un peu lourds, considère qu'une souche est résistante à la Streptomycine si les bacilles se multiplient avec 10 mcg/ml de cet antibiotique.

Une souche est jugée résistante à l'Isoniazide si quelques colonies apparaissent sur le tube contenant 0,1 mcg/ml de cette drogue.

ZITRIN et LINCOLN proposent comme critère de résistance :

- pour l'ISONIAZIDE 1 % des bacilles résistant à 0,2 mcg/ml;
- pour la STREPTOMYCINE 1 % des bacilles résistant à 2 mcg/ml.

Au Japon, IWASAKI considère qu'une souche est résistante :

- pour l'ISONIAZIDE : Si les colonies poussent comme sur le tube-témoin en présence de 1 mcg/ml;
- pour la STREPTOMYCINE : Si les colonies poussent de façon identique en présence de 10 mcg/ml.

Dans de telles conditions il est difficile de comparer les résultats des différents auteurs et nos propres résultats. L'étude de leur statistique fait apparaître d'importantes différences d'un pays à l'autre bien que les niveaux de vie y soient à peu près identiques, bien que la lutte antituberculeuse y soit menée dans les mêmes conditions valables. C'est ainsi que la même année étaient dépistés 17 % de contamination par germes résistants en Autriche et 2,7 % en Allemagne.

C'est dire la nécessité absolue d'adopter sur un plan international les mêmes critères précis, de normaliser les techniques, et l'expression des résultats de façon telle que, quels que soient le milieu et les procédés utilisés pour la mesure, les résultats puissent être comparés.

II) - LES RESULTATS

A/ - LA FREQUENCE :

Nous avons déjà souligné le danger de comparer des chiffres obtenus par des méthodes différentes, sur des milieux de culture variés, avec des critères dissemblables.

1° - EN FRANCE, plusieurs études ont été effectuées récemment sur les résistances primaires dans la tuberculose pulmonaire de l'adulte; nous citerons celles du Professeur BARIETY et R. BONNIOT, de G. ROCHER et J. VIALLER, et surtout, celle de THIBIER R. et CANETTI G.

- L'étude menée par le Pr BARIETY pendant les années 1961-1962 porte sur 146 souches bacillaires isolées chez des malades jamais traités provenant de l'HOTEL DIEU de PARIS, de l'HOPITAL BEAUJON, de l'HOPITAL LAENNEC et de quelques dispensaires d'Hygiène Sociale.

La méthode de mesure a été directe chez 63 malades, indirecte chez 83. Les milieux de culture sont des milieux de Loëwenstein-Jensen imprégnés en surface d'antibiotique.

Cet auteur n'adopte de critère dans cette étude du moins que pour l'ISONIAZIDE, et ne différencie pas ces souches en "résistantes" ou "sensibles".

Si nous appliquons à ce travail les critères ici adoptés nous trouvons des chiffres très différents de ceux des deux travaux cités plus haut, et des nôtres.

- 45 % des souches étudiées peuvent être considérées comme résistantes à 1 ou 2 antibiotiques, soit :

61 souches (40 %) résistent à l'ISONIAZIDE
8 souches (5 %) résistent à la STREPTOMYCINE
6 souches (4 %) résistent au P.A.S.

Toutes les souches résistantes à l'ISONIAZIDE n'ont pu être dépistées, la plus faible concentration dans les milieux utilisés étant 0,1 puis 0,2 mcg/cm².

Quelle est la cause d'une différence si importante entre les résultats publiés dans cette étude et ceux relatés par les autres auteurs français ?

Il semble bien, tout d'abord, que l'enquête du Pr BARIETY ait touché une population socialement très déshéritée. Quelques uns de ces malades ne possèdent pas de domicile fixe.

Mais un facteur social n'influerait-il pas de façon proportionnelle sur les résistances aux 3 antibiotiques ?

La technique utilisée par les collaborateurs du Pr BARIETY diffère en bien des points de la nôtre. - 63 malades furent testés par une technique de mesure directe; 83 par une technique de mesure indirecte. Les semences initiales n'étaient point soumises à un dosage néphélométrique et leur titre devait varier dans d'assez larges limites. Les tubes-témoins et les tubes contenant l'antibiotique n'étaient ensemencés qu'avec une seule dilution de la suspension initiale. Sur les tubes de la méthode directe, parfois contaminés, le dénombrement était quelquefois difficile. L'auteur ne choisissant pas de critères de résistance pour les 3 antibiotiques nous avons dû, afin de pouvoir comparer ses résultats, y appliquer nos critères.

Les résultats d'une mesure de résistance varient beaucoup selon la technique utilisée, et tels critères valables pour telle technique ne le sont plus pour telle autre. Ce fait montre combien il est difficile de comparer des résultats obtenus au terme de pratiques variées. Il apparaîtra avec plus d'ampleur lors de l'étude des statistiques étrangères.

- Le travail de G. ROCHER et J. VIALLER concerne 68 tuberculeuses pulmonaires adultes, neuves ou considérées comme telles, issues de milieu rural ou urbain, admises au Sanatorium de BERGERESSIN d'octobre 1957 à octobre 1960, et dont la culture effectuée à l'entrée s'est avérée positive.

Les mesures de résistance sont effectuées par l'INSTITUT PASTEUR de LYON, sur milieux de Youmans au sérum de cheval, à partir de subculture en Dubos de la souche isolée sur milieu de LOEWENSTEIN-JENSEN.

Les échelles de concentration sont :

- Pour l'ISONIAZIDE : 0,05 - 0,1 - 0,5 - 1 - 10 - 20 mcg/ml.
- Pour le P.A.S. et la STREPTOMYCINE : 1 - 5 - 10 mcg/ml.

Malheureusement nous ne disposons d'aucun autre renseignement sur la technique utilisée par ces auteurs.

Les critères de résistance sont les suivants :

- ISONIAZIDE :
Toutes souches qui se développent en présence de 0,5 mcg/ml;
- STREPTOMYCINE :
Toutes souches qui se développent en présence de 10 mcg/ml.
- P.A.S. :
Toutes souches qui se développent en présence de 10 mcg/ml.

Les résultats obtenus sont les suivants :

- 10 souches résistant à 1 ou 2 antibiotiques (14,7 %)

Soit : 9 à 1 antibiotique (13 %)
1 à 2 antibiotiques (1,5 %)
0 à 3 antibiotiques.

La résistance à l'ISONIAZIDE est rencontrée 5 fois (7,3 %) -
4 fois isolée - 1 fois associée.

La résistance à la STREPTOMYCINE est rencontrée 4 fois (5,8 %) -
3 fois isolée - 1 fois associée.

Celle au P.A.S. : 2 fois (3 %) - toujours isolée.

Les auteurs dans leur statistique présentent 3 malades possédant une double résistance (ISONIAZIDE et STREPTOMYCINE) mais deux de ces malades avaient reçu avant que soit pratiqué l'antibiogramme 1 de ces 2 antibiotiques pendant un laps de temps et des conditions telles qu'une résistance acquise ait pu s'instaurer.

Nous n'avons, à la différence de ces auteurs, considéré que la résistance indubitablement primaire.

- La troisième étude française, de beaucoup la plus importante, a été effectuée par R. THIBIER et G. CANETTI sur l'ensemble des tuberculeux pulmonaires entrés au Centre Edouard RIST (Fondation "SANATORIUM DES ETUDIANTS DE FRANCE") pendant les années 1958-1959.

Le matériel d'étude est un peu exceptionnel.

Il s'agit de sujets jeunes (15 à 25 ans) d'un milieu social déjà élevé, d'un bon niveau intellectuel, ce qui donne un poids certain aux résultats de l'interrogatoire, suivis régulièrement dans les établissements scolaires; les dates de virage de cuti-réaction, les dates de vaccination par le B.C.G. et les vérifications, les examens radiologiques sont aisément connus. L'enquête épidémiologique n'est pas limitée par d'aussi grandes difficultés que chez les sujets plus âgés.

L'étude de la sensibilité est faite par titrage indirect. La méthode est particulièrement rigoureuse; grâce à un dosage néphélémétrique la semence initiale est connue avec une précision suffisante; la turbidité de la suspension bacillaire est ajustée de façon à obtenir un nombre de colonies comptable sur les tubes-témoins qui, ainsi que les tubes contenant l'antibiotique, sont ensemencés avec plusieurs dilutions.

Les milieux utilisés sont des milieux de Loëwenstein-Jensen, imprégnés en masse d'antibiotiques. Les échelles de concentration sont les suivantes :

- ISONIAZIDE : 0,1 0,2 0,5 - 1, - 5, - 25 mcg/ml
- STREPTOMYCINE : 2 4 10 20 200 mcg/ml
- P.A.S. : 0,5 1 10 mcg/ml.

Les critères de résistance alors adoptés sont les suivants :

- ISONIAZIDE :
Toute souche contenant 100 % de bacilles résistants à 0,1 mcg/ml d'ISONIAZIDE, ou 1 % de bacilles résistants à 0,2 mcg/ml.
- STREPTOMYCINE :
Toute souche contenant plus de 1 % de bacilles résistants à 4 mcg/ml de STREPTOMYCINE (quantité de DIHYDRO-STREPTOMYCINE réellement incorporée au milieu).
- P.A.S. :
Toute souche contenant au moins 1 % de bacilles résistants à 0,5 mcg/ml de P.A.S.

Parmi 123 malades neufs, à culture positive, 17 possèdent une souche résistante à 1 ou 2 antibiotiques (14 %),

soit :

9 % à 1 antibiotique,
5 % à 2 antibiotiques,
0 % à 3 antibiotiques.

Les auteurs ont étudié la fréquence des résistances aux antibiotiques chez des malades qui n'étaient neufs que pour 1 ou 2 antibiotiques.

Ces malades ont été ajoutés aux 123 précédemment cités; ils obtiennent ainsi :

9 % de souches résistantes à l'ISONIAZIDE
9 % de souches résistantes à la STREPTOMYCINE
0,66 % de souches résistantes au P.A.S.

	CENTRE EDOUARD RIST	SANATORIUM DE BERGERESSIN	HOPITAL FOCH
Résistance	1958 - 1959 123 souches	1957 - 1960 68 souches	1961 - 1962 202 souches
1 ou 2 antibiotiques	14 %	14,7 %	12,8 %
1 antibiotique	9 %	13 %	11,3 %
2 antibiotiques	5 %	1,5 %	1 %
ISONIAZIDE	9 %	7,3 %	7,4 %
STREPTOMYCINE	9 %	5,8 %	6,4 %
P.A.S.	0,66 %	3 %	1 %

Le tableau ci-dessus montre la similitude des résultats obtenus par THIBIER, ROCHER et nous-même. Il est à noter que les études portant sur une population d'adultes à peu près socialement équivalente donnent des chiffres extraordinairement semblables pour qui connaît la dispersion des résultats habituellement publiés.

- Par contre ROCHER et VIALLER avaient déjà remarqué que les souches isolées chez leurs malades présentaient des niveaux de résistance moins élevés que les souches isolées chez les étudiants du Centre Edouard RIST. Le même phénomène se présente chez les malades de l'Hôpital FOCH - les niveaux de résistance y sont moins élevés qu'au Centre RIST.

- Pendant l'année 1960, 15 % des adolescents à culture positive hospitalisés au Centre Edouard RIST présentaient des bacilles résistants d'emblée; par contre pendant l'année 1961, 12,8 % seulement des malades adultes hospitalisés à l'hôpital FOCH présentaient une résistance primaire.

La fréquence prédominante des tuberculoses à bacilles résistants d'emblée chez les étudiants avait déjà été soulignée par B. KREIS notamment; elle peut s'expliquer ainsi :

A chances égales de contamination, les malades adultes ayant viré leur cuti réaction à une époque où les bacilles résistants n'existaient pas, ne peuvent présenter qu'une tuberculose de réinfection exogène, toute tuberculose de réinfection endogène étant nécessairement à bacilles sensibles; par contre les étudiants, sujets jeunes, peuvent présenter une tuberculose de réinfection exogène à bacilles résistants bien sûr, mais également une tuberculose à bacilles résistants survenant peu de temps après la primo-infection, ou une tuberculose de réinfection endogène à bacilles résistants.

Ces sujets, de par leur âge, peuvent être, en effet, primo-infectés par des bacilles non sensibles.

2° - La comparaison des différentes statistiques publiées dans la littérature mondiale à l'occasion du Congrès de TORONTO, fait apparaître, malgré un certain caractère artificiel, que deux catégories de pays peuvent être distingués.

La première renferme les nations où le pourcentage des résistances primaires s'élève rapidement (Afrique Orientale - Inde - Japon - Autriche - France).

La deuxième contient les nations où ces pourcentages sont stables ou diminuent (Grande-Bretagne). - Les Etats-Unis constituent à ce point de vue un pays particulier; le taux des résistances primaires ne s'y accroît que lentement. Nous mettons à part l'expérience Hongroise.

A notre avis c'est l'augmentation régulière de la fréquence des tuberculose à bacilles résistants d'emblée qui est inquiétante, et qui signe une lutte contre ce phénomène précaire ou inexistante.

Le taux des résistances primaires d'un pays comparé à celui d'un autre ne permet pas de se faire une idée de l'importance du problème dans ces deux nations. Les chiffres varient trop, avons-nous déjà dit, selon les techniques et les critères utilisés. Il paraît ainsi extraordinaire que DISSMAN en Autriche découvre en 1957 9 % de résistances primaires, alors que LANYI, en Hongrie, n'en découvre la même année que 0,61 %.

Dans ces deux pays le taux des résistances primaires augmente, régulièrement en Autriche, irrégulièrement en Hongrie; mais, surtout, les fréquences sont dans un rapport de $\frac{1}{15}$ la même année.

Nous ne reviendrons pas sur les critiques qui ont pu être formulées à cet égard : Techniques de mesure, critères, peuvent déjà expliquer partiellement cette différence.

Le cas de la France est, à ce sujet, particulièrement inquiétant; elle est un pays où les taux publiés sont élevés, mais les critères y sont sévères, et surtout où ces taux augmentent fortement d'année en année, malgré un niveau de vie relativement élevé, une concentration médicale que bien des nations pourraient envier, un équipement de lutte antituberculeuse satisfaisant.

Année	Afrique Orientale		Indes	Japon	Autriche	France		Hongrie	Grande Bret.	U.S.A.		
1952	INH	PAS		A K I	M A N	E B E R N A R D		I L A N Y I		2,6% STREPTO		
1953	0%			I W A S A	I S S A M A N	E B E R N A R D		L A N Y I				
1954	0%											
1955	0%				3%	5,1%	B I B I E R	0,44%	5,2%	CUMINGS	CHAVES	"Résistances significatives"
1956	7,9%	2,9%	3,6%		4%	R O C H E R T H I E R		1,28%		3% STREPTO	1% INH	"Baisse de sensibilité"
1957	16%	12,9%		11,9%	7%			0,96%				
1958			5,3%	15,8%	9%	14,7%	10,5%	0,61%				
1959	9,9%	4,1%				13,3%		0,58%				
1960						15%		1,26%	3,1%		2,6% INH	16,6%

Taux des résistances primaires dans les pays où leur étude a été répétée
d'années en années.

Pays	Auteur	Année	Taux des résistances
Ghana		1958	15,4 %
Brésil	Fraga		16 %
Mexique	Esquivel Medina		9 %
Grèce	Stephanopoulos		5 %
Bêlgique			4,4 %
Tchécoslovaquie			8 %
Canada			15 %
Hollande			2,7 %
Yougoslavie			19 %
Pologne	Hornung	1957-1960	4,6 % milieu urbain 22,9 % milieu rural

Taux des résistances dans quelques pays.

B/ - LES CARACTERES CLINIQUES ET RADIOLOGIQUES -

- La revue de la littérature ne nous a pas montré, hormis la fréquence des échecs sous une thérapeutique inadaptée, que les tuberculoses à bacilles résistants d'emblée diffèrent des tuberculoses à bacilles sensibles.

Les circonstances de découverte chez l'adulte sont banales, et nous n'avons pas constaté comme THIBIER que les découvertes d'exams systématiques étaient dans ces cas plus fréquentes.

Les formes radiologiques ne diffèrent en rien, que les germes soient résistants ou sensibles. Un fait bien établi maintenant - et presque tous les auteurs français ou étrangers qui se sont récemment penchés sur la question l'affirment - est que la résistance à l'ISONIAZIDE ne confère aucune chance de gravité moindre.

Les seuls bacilles Isoniazido résistants qui aient une virulence atténuée sont les bacilles dépourvus de catalase; encore ne faudrait-il pas qu'ils soient dans les lésions associées à des bacilles pourvus de catalase, ce qui n'est presque jamais le cas.

C/ - EVOLUTION SOUS TRAITEMENT - INDICATIONS THERAPEUTIQUES -
PROPHYLAXIE.

Sous traitement les tuberculoses de nos malades n'ont pas évolué différemment de celles des auteurs français cités.

Deux observations n'ont pas, cependant, leur équivalent parmi celles de THIBIER, mais se rapprochent curieusement d'une observation de ROCHER.

La première observation est celle de CH. RAOUL (N° 23) qui bien que porteur d'une tuberculose cavitaire à bacilles résistants d'emblée aux 3 antibiotiques, mais à un niveau bas, guérit de façon satisfaisante en ne recevant que ces 3 antibiotiques.

La deuxième est celle de Mr W. ROLAND (N° 17) qui, porteur d'une tuberculose nodulaire à bacilles résistants à la STREPTOMYCINE et au P.A.S. (Résistance à niveau bas également), évolua vers la guérison sous triple antibiothérapie.

L'observation citée dans le Travail de ROCHER et VIALLER concerne G.I. : Cette malade, affligée d'une tuberculose cavitaire à bacilles résistants d'emblée à l'ISONIAZIDE et à de fortes concentrations de STREPTOMYCINE, guérit de façon rapide malgré la persistance d'un foyer volumineux sous l'influence du repos associé à la triple antibiothérapie classique, puis à l'IZONIAZIDE - P.A.S.

Ces 3 observations posent le problème du maintien d'une drogue à laquelle les bacilles résistent in vitro; car s'il est pensable que Mr W. ROLAND ait guéri sous l'influence de l'ISONIAZIDE seul, il est impensable que dans le cas de Ch. RAOUL le repos seul, ou dans celui de G.I., le repos et le P.A.S., aient suffi à assurer si rapidement la guérison d'une tuberculose cavitaire.

Les antibiotiques auxquels les bacilles résistaient in vitro devaient posséder une certaine efficacité in vivo.

De telles observations sont cependant rares, et nous pensons que le maintien de l'antibiotique "inefficace" est extrêmement dangereux si le malade n'est pas soumis à 2 autres antibiotiques "efficaces" et inutile si le malade possède déjà 2 antibiotiques "efficaces".

La transposition en clinique d'un critère bactériologique de résistance n'indique, pour les niveaux faibles de résistance ou pour un faible pourcentage de variant de résistance supérieure, qu'une probabilité d'échec.

Il est illégitime de faire courir au malade un risque d'échec, et il est illégitime également de lui administrer un antibiotique qui peut être inefficace.

En ce qui concerne l'ISONIAZIDE, THIBIER propose son maintien à condition :

- que cet agent ne soit pas compté comme l'un des deux agents efficaces auxquels le malade doit obligatoirement être soumis;
- que le niveau de résistance soit bas (0,2 mcg/ml d'Isoniazide) avec une proportion infime de mutants de résistance supérieure;
- que la tolérance du produit permette l'ingestion de fortes doses;
- que 3 heures après administration de la dose d'Isoniazide prévue pour chaque prise existe un taux sanguin élevé (1,5 mcg.).

Nous ajouterons à ces conditions la prescription de P.A.S. espérant par le jeu de l'acétylation compétitive de ces 2 drogues retarder l'inactivation de l'Isoniazide.

- Pratiquement, quelle est la conduite à tenir devant un malade neuf ?

Tout d'abord il importe de mettre en route, non pas une, mais deux ou trois cultures successives afin d'être sûr de pouvoir étudier la sensibilité des bacilles.

A partir de ces cultures une mesure de sensibilité par une méthode indirecte sera effectuée.

Il serait intéressant de posséder une notion de la sensibilité des bacilles avant le laps de temps de 2 mois qu'exige un titrage indirect; la pratique d'un titrage direct ne doit pas faire abandonner la mesure indirecte plus longue, mais plus fidèle et plus précise.

En attendant les résultats il faut qu'une thérapeutique soit prescrite, et il faut la choisir efficace au maximum car la bataille se joue dans les premiers mois.

Certains proposent d'attaquer avec 2 antibiotiques entièrement nouveaux afin qu'à coup sûr soit respectée la règle d'or de la thérapeutique anti-tuberculeuse. Le traitement par une double association à laquelle les bacilles sont sensibles.

D'autres proposent l'association systématique à la triple antibiothérapie classique, de l'ETHIONAMIDE, ou le remplacement dans cette association de l'ISONIAZIDE par l'ETHIONAMIDE.

D'autres enfin persistent dans la voie d'une triple association classique.

La triple antibiothérapie classique : P.A.S. - ISONIAZIDE - STREPTOMYCINE, est tout à fait logique lorsque le malade possède une mono résistance.

Le résultat de l'antibiogramme connu, le traitement sera adapté en fonction de l'antibiotique jugé inefficace, du type des lésions tuberculeuses, des premiers résultats bactériologiques, biologiques et radiologiques, de façon que toujours le malade soit soumis à 2 antibiotiques efficaces au moins.

Un des nouveaux antibiotiques présente, lors de ces reprises thérapeutiques une place prédominante : Il s'agit de l'ETHIONAMIDE qui par son efficacité, sa diffusibilité, ne laisse plus envisager avec autant d'inquiétude l'abandon de l'ISONIAZIDE par exemple. Sa tolérance peut parfois limiter son administration très prolongée mais il est permis de l'améliorer par des médications adjuvantes.

Trois de nos malades dont les bacilles résistaient à un niveau élevé à l'ISONIAZIDE, reçurent en place de cet antibiotique de l'ETHIONAMIDE; les résultats furent excellents - 1 fois cependant une intolérance obligea à l'arrêt du traitement.

Cette conduite ne vaut pas dans le cas d'une résistance double, déjà non exceptionnelle, et à plus forte raison d'une triple.

Faut-il alors admettre le principe de l'attaque systématique par 2 antibiotiques neufs, ou de l'association ou remplacement dans la triple antibiothérapie par l'ETHIONAMIDE ?

Nous le pensons pas; les plurirésistances sont rares (5 % au Centre Edouard RIST - 1,5 % au Sanatorium de BERGERESSIN - 1 % à l'Hôpital FOCH), et l'emploi systématique de l'ETHIONAMIDE se heurte

à trop de problèmes de tolérance qui intéresseraient de nombreux malades chez qui cette drogue serait inutile.

Cependant si l'interrogatoire révèle des contacts répétés avec un sujet déjà traité, si l'enquête épidémiologique parvient à retrouver un tel sujet, ou si la tuberculose est cavitaire ou d'une gravité certaine, THIBIER estime qu'il est légitime d'associer comme traitement initial l'ETHIONAMIDE et la CYCLOSERINE, ou la quadruple association préconisée par Etienne BERNARD.

Dans ce dernier cas l'expectoration est suffisamment riche en bacilles pour que soit effectué un titrage direct permettant de gagner 1 mois.

Une fois la sensibilité des bacilles connue le traitement sera adapté en fonction des drogues classiques disponibles et des drogues nouvelles nécessaires, connaissant les services que peut rendre l'ETHIONAMIDE.

Une telle conduite n'est licite que si l'interrogatoire bien mené s'attache tout particulièrement à rechercher un contaminateur suspect de résistance et si l'enquête épidémiologique est pratiquée de manière valable.

- PROPHYLAXIE -

L'accroissement régulier en France de la fréquence des tuberculoses à bacilles résistants d'emblée constitue un phénomène très inquiétant; Il s'agit actuellement de mono résistances essentiellement, mais il est à prévoir, si le phénomène évolue sans que rien ne soit fait pour le limiter, qu'un jour la fréquence des résistances doubles, voire triples, ne devienne préoccupante.

L'étude des résistances d'emblée effectuées chez des enfants atteints de primo-infection (DEBRE - NOUFFLARD; KAPLAN - GRUMBACH), fait naître un nouveau sujet d'inquiétude : la France est en train de constituer un réservoir de bacilles résistants qui sera très difficile à localiser et à tarir.

Il est évidemment beaucoup plus aisé d'éviter les contaminations à partir de sujets tuberculeux chroniques connus, qu'à partir de sujets primo infectés par des bacilles résistants, constituant une tuberculose tertiaire et qui avant le dépistage et l'hospitalisation disséminent des bacilles non sensibles.

Le danger doit être délimité. C'est à cela que travaille le Centre National de Défense contre la Tuberculose qui, par l'intermédiaire d'un Centre d'Etude de la Résistance primaire dresse, grâce à un laboratoire Central, la carte des résistances primaires en France.

Mais avant les résultats de cette enquête il importe d'informer les Médecins, ceux attachés à la lutte antituberculeuse bien sûr, mais aussi les médecins généralistes, en leur démontrant les dangers de la résistance primaire, question souvent ignorée ou jugée de peu de portée pratique, en leur rappelant le caractère indispensable d'une association médicamenteuse éprouvée, le danger des interruptions de traitement, des thérapeutiques écourtées, des posologies jadis correctes aujourd'hui trop faibles, des surveillances bactériologiques inexistantes ou rarissimes, que le malade soit ou ne soit plus traité.

Il importe également de prohiber la prescription de STREPTOMYCINE dans des affections pulmonaires par exemple avant que ne soit éliminée de façon formelle la Tuberculose.

Ces précautions devraient suffire à limiter les contaminations à partir de sujets tuberculeux traités mais restent celles à partir de sujets primo infectés par des bacilles résistants.

Ce n'est que par un renforcement général de la lutte antituberculeuse que de telles contaminations seront évitées, - lutte qui devra intéresser toutes les catégories de la nation sans omettre agriculteurs et personnes âgées qui se tiennent à l'écart.

La vaccination par le B.C.G. ne perd nullement de son importance, si des atteintes tuberculeuses à bacilles résistants ont été décrites après B.C.G., les auteurs français sont unanimes pour dire que l'incidence du B.C.G. sur la tuberculose, quelle que soit la sensibilité des bacilles, est toujours identique.

L'apparition de primo infection à bacilles résistants donne une nouvelle importance à la recherche de bacilles de Koch chez les sujets présentant une primo-infection sérieuse, et à la mesure de leur sensibilité aux antibiotiques; elle fait également rebondir l'intéressante question de la chimoprophylaxie de la Tuberculose.

Ces sujets seraient plus que tous autres à surveiller, car si un jour ils présentent une tuberculose tertiaire, le risque sera plus grand qu'elle soit à bacilles résistants, et qu'ils constituent eux-mêmes des contamineurs très dangereux.

L'exemple de la Grande-Bretagne où très tôt les médecins ont su s'inquiéter de ce problème, et ont tenté de le résoudre avec rapidité, constitue pour les médecins français le meilleur des encouragements.

C O N C L U S I O N

Nous avons étudié les incidences statistiques, cliniques, radiologiques, évolutives et épidémiologiques de la résistance primaire des bacilles de Koch aux antibiotiques, chez 202 tuberculeux pulmonaires neufs de milieu hospitalier (Service des Maladies Respiratoires du Centre FOCH).

La mesure de la sensibilité des germes a été effectuée selon la méthode quantitative et indirecte préconisée par N. RIST. Les critères choisis sont ceux conseillés par G. CANETTI et J. GROSSET, qui considèrent comme :

- résistant à l'ISONIAZIDE, une souche contenant au moins 10 % de résistants à 0,1 mcg/ml, ou 1 % de résistants à 0,2 mcg/ml.;
- résistant à la STREPTOMYCINE, une souche contenant 10 % de résistants à 2 mcg/ml, ou 1 % de résistants à 4 mcg/ml;
- résistant au P.A.S., une souche contenant 10 % de résistants à 0,25 mcg/ml.

Dans ces conditions précises, parmi les 202 souches testées nous avons trouvé :

- 12,8 % de résistances à 1 - 2 ou 3 antibiotiques;
- 11,3 % de résistances à 1 antibiotique;
- 1 % de résistance à 2 antibiotiques;
- 1 seule souche résistait aux 3 antibiotiques.

La résistance à l'ISONIAZIDE fut rencontrée 15 fois; celle à la STREPTOMYCINE, 13 fois; celle au P.A.S., 2 fois; parmi 33 souches examinées en présence de 7 antibiotiques, aucune ne fut trouvée résistante d'emblée à l'ETHIONAMIDE, KANAMYCINE, VIOMYCINE et CYCLOSERINE.

L'étude des caractéristiques cliniques et radiologiques ne montre pas de différences entre les tuberculoses à bacilles résistants d'emblée, et celles à bacilles sensibles; la résistance primaire même

à l'ISONIAZIDE ne confère à la maladie aucun caractère particulier, aucune bénignité accrue.

L'étude de l'évolution de ces malades montre que la triple antibiothérapie initiale a toujours été efficace, et que, au su des résultats de l'antibiogramme l'adaptation de la thérapeutique est indispensable.

Chez peu de nos malades il fut possible de retracer l'histoire de l'infection tuberculeuse, aussi est-il difficile de conclure formellement sur la phtisiog n se de ces 26 tuberculoses à bacilles résistants d'emblée.

Nos résultats sont proches de ceux publiés par THIBIER, CANETTI et par ROCHER et VIALLER; par contre ils s'éloignent de ceux relatés par le Pr BARIETY et ses collaborateurs, en raison des critères adoptés et peut-être du recrutement.

La comparaison entre les différentes statistiques étrangères est difficile mais elle montre néanmoins que la résistance primaire constitue en France un phénomène plus important que dans d'autres pays tels la Grande-Bretagne et les U.S.A., phénomène qui doit être évité par des mesures prophylactiques et thérapeutiques rigoureuses.

La contribution apportée par notre étude à un problème particulièrement intéressant comporte des considérations pratiques sur la fréquence de telles tuberculoses, la parade à leur opposer. Elle comporte également des aspects épidémiologiques plus généraux : Les bacilles résistants étant individualisables et pouvant être suivis lors de contaminations successives; les traitements antituberculeux couramment appliqués ne sont valables que sous de strictes conditions de correction. L'étude épidémiologique, en effet, fait craindre que toute entorse aux règles indispensables de ces traitements ne conduise à une augmentation grave des résistances primaires.

Ainsi l'étude des résistances primaires conduit à une meilleure connaissance de la maladie tuberculeuse et à une lutte plus adaptée à ses conditions actuelles.

Vu, le Président de Thèse :

Pr Etienne BERNARD.

Vu, le Doyen de la Faculté :

Pr Gaston CORDIER.

Vu et Permis d'Imprimer
le Recteur de l'Académie de Paris

Jean ROCHE.

B I B L I O G R A P H I E

BARIETY M., BONNIOT R., BONNAUD G., et SAINT PAUL. -

Etude de la résistance d'emblée des bacilles de Koch aux bactériostatiques chez 146 malades nouvellement dépistés dans un centre de triage parisien.

"REVUE DE LA TUBERCULOSE" Avril 1962 - 26, n° 4, page 525.

BATTARD C. -

Contribution à l'étude de la résistance initiale du bacille de Koch aux antibiotiques anti-tuberculeux majeurs.

Thèse PARIS 1960, n° 870 - 47 pages.

BENDA R., FRANCHET F., ORINSTEIN E. et DELAVILLE. -

A propos de la résistance des bacilles chez les tuberculeux pulmonaires non encore traités par les antibiotiques.

"REVUE DE LA TUBERCULOSE" Avril 1961 - 25, n° 4, pages 430 à 433.

BENDA R. -

Mesure pratique et rapide de la Streptomycino-résistance des bacilles de Koch.

"ANNALES DE BIOLOGIE CLINIQUE" 1952 - 34, page 152.

211
BERTOYE A., VIALLER J. et PERRIN L.F. -

Etude de 200 souches de bacilles de Koch isolée dans les formes ganglio-pulmonaires de primo-infections tuberculeuses de l'enfant.

"SEMAINE DES HOPITAUX DE PARIS" 1957 - 33 - page 2.494.

BORDET F. -

A propos de la communication de Mr. CANETTI et de ses collaborateurs sur les tuberculoses à bacilles résistants d'emblée.

"REVUE DE LA TUBERCULOSE" Septembre-Octobre 1960 - 24, n° 9-10, pages I.026 à I.029.

BREENAN A.J. et WICKELHAUSEN. -

Tuberculose à bacilles Streptomycino-résistants. Isolement de bacilles résistants d'un liquide pleural avant l'institution de la Streptomycinothérapie. "J.A.M.A." 1949 - 140, page I.275.

BRISAUD H.E., KAPLAN A.S., NOUFFLARD H., RAYNAUD J., HANOTEAU et PIGNIER. -

Traitement de la tuberculose initiale de l'enfant.

"PEDIATRIE" 1958 - 13 - page 369.

BRUN J., VIALLER J., KALB et POMMATEAU. -

Un cas de Streptomycino-résistance d'emblée.

"LYON MEDICAL" 1950 - 24, page 381.

BELL W.J. et BROWN P.P. -

Résistance des bacilles de Koch à la Streptomycine, à l'Isoniazide et au P.A.S. chez des malades atteints de tuberculose pulmonaire, sur le territoire des Ashantis.

"TUBERCLE LONDON" 1960 - 41, page 247.

BURGHARD G., PATE H. et KUETGENSGRUSSENMEYER. -

Primo-infection chez l'enfant par des souches de Mycobacterium tuberculosis résistants.

"CONFERENCE INTERNATIONALE DE LA TUBERCULOSE" TORONTO 1961.

Excerpta Medica 1961 - 41, page 7.

BARBU Z. -

Résistance primaire de Mycobacterium tuberculosis
aux bactériostatiques.

"CONFERENCE INTERNATIONALE DE LA TUBERCULOSE"
TORONTO 1961.

Excerpta Medica 1961 - 41, page II.

CHAVES A.D., DANGLER G., ABELESS H., ROBINS A.B. et WIDELOCK D. -

Importance des souches résistantes de mycobacterium
tuberculosis isolées chez des malades non traités à
New-York pendant l'année 1960.

"AMERICAN REVIEW RESP. DIS. "Novembre 1961 - 84,
n° 5, pages 647 à 656.

CHAVES A.D., DANGLER G., ABELESS H., ROBINS A.B. et WIDELOCK D. -

Importance de la résistance aux antibiotiques de
Mycobacterium Tuberculosis isolé de malades ambula-
toires dans la ville de New-York.

"AMERICAN REVIEW RESP. DIS. "Novembre 1961 - 84,
n° 5, page 744.

CHAVES A.D., ROBINS A.B., ABELESS H., PEIZER L.R., DANGLER G.
et WIDELOCK D. -

Importance des souches Streptomycino et Isoniazido
résistantes de Mycobacterium tuberculosis chez des
malades ayant des formes évolutives, récemment diag-
nostiquées et jamais traitées de tuberculose pulmo-
naire.

"AMERICAN REVIEW OF TUBERCULOSIS" 1955 - 72, page
143.

CHAVES A.D., ROBINS A.B. et Coll. -

Importance des souches Streptomycino et Isoniazido
résistantes de bacilles de Koch chez des malades ayant
des formes évolutives, récemment diagnostiquées et
jamais traitées de tuberculose pulmonaire.

"AMERICAN REVIEW OF TUBERCULOSIS" 1956 - 74, page
293.

CANETTI G., SAENZ A., THIBIER et CHEVASSU-PERIGNY. -

Tuberculose de réinfection à bacilles Streptomycino-résistants constatée au laboratoire.

"REVUE DE LA TUBERCULOSE" 1951 - 15, page 128.

CANETTI G. et GROSSET J. -

Teneurs des souches sauvages de Mycobacterium tuberculosis en variants résistants à l'Isoniazide et à la Streptomycine sur milieu de Loëwenstein-Jensen.

"ANNALES DE L'INSTITUT PASTEUR" Juillet 1961.

CUMMINGS M.M. et LIVINGS D.G. -

Importance des bacilles Streptomycino-résistants chez 526 malades d'Hôpital.

"AMERICAN REVIEW OF TUBERCULOSIS" 1954 - 70, page 637.

CUMMINGS M.M. et LIVINGS D.G. -

Importance des bacilles résistants à la Streptomycine à l'Isoniazide et au P.A.S. chez 3.161 malades anciens combattants atteints de tuberculose jamais traitée.

"TRANS. 17 th. CONF. ON CHEMOTH TUBERC. U.S. ARMED FORCE 1958 - page 252.

CHOUBRAC P., COTTIN S. -

Succès et échecs du traitement de la tuberculose pulmonaire.

"GAZ. MED. FRANC." 10 oct. 1962 - 69. 19, pages 2.649 à 2.654.

COLETSOS P. -

Supériorité des milieux de culture solides et des méthodes de titrage directes pour l'étude de la sensibilité du bacille de Koch aux antibiotiques.

"ANNALES DE BIOLOGIE CLINIQUE" 1953, 10, 12, page 563.

COLETSOS P., ONOTE, DE RIGEL N. -

Etude de la sensibilité de mycobacterium tuberculosis à la Viomycine, et méthode de titrage in vitro.

"ANNALES DE L'INSTITUT PASTEUR" 1957 - 93, page 211.

- V -

DEBRE R., BRISSAUD H.E. et NOUFFLARD H. -

Bacilles résistants à la Streptomycine dans la méningite tuberculeuse.

"SEMAINE DES HOPITAUX DE PARIS" 1952 - 28, page 1.676.

DELAUDE A., LE TALIEC Y., et LIGOU J.C. -

A propos des tuberculoses à bacilles résistants à l'Isoniazide.

"POUMON ET COEUR" 1962 - 18, n° 3, pages 306 et 307.

DUDET P. et ROEGEL E. -

A propos des tuberculoses pulmonaire d'emblée cliniquement résistantes aux antibiotiques et à la chimiothérapie.

"POUMON ET COEUR" 1962 - 18, n° 10, pages 1.039 à 1.046.

DESBORDES J., FOURNIER E., ROSENBERG E. -

Contribution à l'étude de la résistance des bacilles tuberculeux aux antibiotiques.

"ANNALES DE BIOLOGIE CLINIQUE" 1956 - 14, n° 56, page 423.

DEBRE R., NOUFFLARD H., BRISSAUD H.E. et GERBEAUX. -

Primo-infection chez des enfants par des souches de bacilles de Koch initialement résistants à la Streptomycine ou à l'Isoniazide.

"AMERICAN REV. OF TUBERCULOSIS" n° 1959 - 80, pages 326 à 339.

DISSMAN E. et IGLANER. -

Über die Häufigkeit bakteriellen Resistenz bei Lungentuberkulosen zu Beginn der stationären Behandlung.

"TUBERKULOSEARTZ" 1960 - 14, page 1.

EAST AFRICAN BRITISH MEDICAL RESEARCH COUNCIL SULPHONE INVESTIGATION. -

"TUBERCLE LONDON" 1959 - 40, page 1.

EAST AFRICAN BRITISH MEDICAL RESEARCH COUNCIL. -
Isoniazid Investigation.
"TUBERCLE LONDON" 1959 - 40, page I.

ESQUIVEL MEDINA E. et VISITE B. -

Résistance aux antibiotiques du bacille de Koch dans
le traitement ambulatoire de la Tuberculose.
IXème Congrès National de Tuberculose et Pneumoconiose
MEXICO D.F. 1961.

FOUQUET, HEIMANN - TEYSSIER et RIST N. -

Méningite tuberculeuse à germes résistants à l'Iso-
niazide et à la Streptomycine.
"REVUE DE LA TUBERCULOSE" 1958 - 22, page 490.

FUST B. -

Les médicaments anti-tuberculeux. Tests d'activité
biologique des médications anti-bacillaires.
"PATHOLOGIE ET BIOLOGIE" Septembre 1960 - page I.623.

FOX W., WIENER A., MITCHINSON D.A., SELKON J.B. et SUTHERLAND I. -

Importance des bacilles tuberculeux antibio-résis-
tants chez des malades jamais traités atteints de
tuberculose pulmonaire. Enquête nationale.
"TUBERCLE LONDON" 1957 - 38, page 71.

FRAGA H. -

Résistance primaire des bacilles tuberculeux aux an-
tibiotiques.
"CONFERENCE INTERNATIONALE DE LA TUBERCULOSE"
TORONTO 1961.
Excerpta Medica 1961 - n° 41, page 3;

CANZETTI G.L., CASALONE G. et MANDLER F. -

Tuberculose pulmonaire par mycobactéries résistantes
chez des malades récemment découverts et jamais sou-
mis à un traitement médicamenteux.
Observations rassemblées à la Clinique Phtisiologique
de l'Université de MILAN de 1957 à 1960.
"Schwig. Zscher. Tub." 1961 - 18 n° 6, pages 384 à
391.

GAROUGE S. -

A propos de l'observation d'une tuberculose conjugale à bacilles résistants d'emblée à la Streptomycine et à l'Isoniazide.

Thèse PARIS 1959 - n° 900, 63 pages.

GERBEAUX J., NOUFFLARD, GUY - LOE H., ROUCHON M. et LE LIRZIN. -

Primo-infection tuberculeuse de l'enfant à bacilles résistants au cours des années 1957 - 1960.

"REVUE DE LA TUBERCULOSE" Avril 1962 - 26, 4. pages 434 à 468.

GROSSET J., et CANETTI G. -

Différence de teneur des souches de Mycobacterium tuberculosis en mutants résistants à la Streptomycine selon la variété de Streptomycine et le milieu de culture utilisé.

"ANNALES DE L'INSTITUT PASTEUR" Avril 1961.

GROSSET J. et CANETTI G. -

Teneurs des souches sauvages de Mycobacterium tuberculosis en variants résistants aux antibiotiques mineurs.

(P.A.S., Cyclosérine, Viomycine, Kanamycine et Ethionamide).

"ANNALES DE L'INSTITUT PASTEUR" Août 1962.

HUTTON P.W., LUTALO Y.K., WILLIAMS A.W., TONKIN I.M. et FOX W. -

Tuberculoses pulmonaires aiguës à bacilles résistants dans les pays de l'Est Africain.

"TUBERCLE LONDON" 1956 - 37, page 151.

HORNUNG ST. -

Résistance primaire aux médicaments anti-bacillaires en Pologne des années 1957 à 1960.

"CONFERENCE INTERNATIONALE DE LA TUBERCULOSE".

TORONTO 1961.

Excerpta Medica 1961, n° 41, page 12.

HOBBY G.L. -

Un aspect des résistances primaires dans la tuberculose présenté au IXème Congrès National de Tuberculose et Pneumoconiose.
MEXICO D.F. 1961.

HOBBY G.L. -

Résistance primaire dans la tuberculose.
Etude faite sur les Etats-Unis.
CONFERENCE INTERNATIONALE DE LA TUBERCULOSE.
TORONTO 1961.
Excerpta Medica 1961 - 41 - page 3.

HOBBY G.L. -

Résistance primaire dans la Tuberculose.
BULLETTIN INTERNATIONAL DE LA TUBERCULOSE 1962, 35 -
page 52.

HOBBY G.L. -

Résistance primaire des bacilles tuberculeux.
AM. REVIEW OF RESP. DIS. Décembre 1962 - 86. 6 pages
839 à 846.

HOBBY G.L. et LENERT T.F. -

Résistance à l'hydrazide de l'acide isonicotinique.
AM. REV. OF TUBERCULOSIS 1952 - 65, page 771.

IWASAKI T. -

Epidémiologie des Résistances primaires.
CONFERENCE INTERNATIONALE DE LA TUBERCULOSE.
TORONTO 1961.
Excerpta Medica 1961, n° 41, page 10.

JANIGK E. -

Symposium sur le traitement des malades tuberculeux
présentant des bacilles résistants à l'un des trois
antibiotiques.
BULL. INT. DE LA TUBERCULOSE 1961, 31. 3.

KREIS B. -

Résistance primitive en tuberculose.

"POUMON ET COEUR" 1962 - n° 5, pages 435 à 448.

KREIS B. et HAZEMANN J.J. -

Des tuberculoses pulmonaires tertiaires d'emblée cliniquement rebelles aux antibiotiques et à la chimiothérapie.

"POUMON ET COEUR" 1962 - 18, n° 10, pages 959 à 974.

KREIS B. -

Importance de la résistance des bacilles dans le traitement de la tuberculose pulmonaire.

"GAZ. MED. FRANC" 10 octobre 1962 - 69. 19, pages 2.649 à 2.654.

KLEBANOW M.A. et GINZBURG T. -

Signification clinique des Bacilles de Koch résistants au Phtivazyde à virulence atténuée.

PROBL. TUBERC. MOSKWA. 1959 - 37, 6, pages 22 à 27.

KATZ, STOREY, Mc. CORMICK. -

Pneumonie tuberculeuse due à des bacilles de Koch.

Streptomycino et Isoniazide résistants.

AMER. REV. OF TUBERC. 1954 - 70, page 881.

LEPEUPLE A., THIBIER R., VIVIEN J.N., GROSSET J. et CANETTI J. -

Un cas de transmission de bacilles de Koch d'un sujet tuberculeux à un sujet guéri de tuberculose pulmonaire.

REV. DE LA TUBERC. Décembre 1960 - 24, 12 - pages 1.312 à 1.321, et 1.388 à 1.389.

LINY R. -

La sensibilité à la Streptomycine des bacilles de Koch. dans les expectorations.

Valeur des tests de laboratoire.

ANNALES DE BIOLOGIE CLINIQUE 1951 - 7, 8, 9, page 379.

LANYI M. -

Aspects cliniques des résistances primaires de Mycobacterium tuberculosis.
CONGRES INTERNATIONAL DE LA TUBERCULOSE.
TORONTO 1961.
Excerpta Medica 1961, n° 41, page 4.

MAGNIN F. -

Facteurs locaux intervenant dans les tuberculoses rebelles aux antibiotiques.
"POUMON ET COEUR" 1962, 18 - n° 10, pages 1.029 à 1.032.

MEYER A., MAVEAU P. et MAVEAU M. -

Réinfection exogène à bacilles Streptomycino résistants.
REV. DE LA TUBERC. 1951 - 15, n° 3, pages 258 et 259.

MATTEI C. -

Traitement actuel de la tuberculose pulmonaire en pratique médicale courante : Succès ; échecs ; enseignements.
MASSON 1960.

MATTEI C. -

Résistance des bacilles de Koch aux antibiotiques et résultats thérapeutiques dans le traitement de la tuberculose pulmonaire.
REV. DE LA TUBERC. 1959 - 23, 10 - pages 933 à 948.

Mac. DERMOTT W. -

Thérapeutique anti-microbienne des tuberculoses pulmonaires.
Bull. "WHO" 1960 - 23, page 427.

MORREL L. -

Incidents et renseignements bactériologiques sur la conduite pratique du traitement antibiotique de la tuberculose.
SEMAINE DES HOPITAUX 20 juillet 1961, 14 - page 2.250.

MEISSNER G. -

Résistance primaire des bacilles tuberculeux chez des enfants et nouveaux-nés des années 1953 à 1959.
WIEN Z., INN. MED. 1960 - 41, page 389.

MEISSNER G. -

Primo-infection par bacilles de Koch résistants à l'Isoniazide ou à la Streptomycine : Caractéristiques biologiques de ces souches, leur importance clinique et épidémiologique.
SEMAINE DES HOPITAUX DE PARIS, 1958 - 34, page 696.

NOUFFLARD H., DEBRE R. et FOUSSEREAU S. -

Sensibilité aux médicaments anti-tuberculeux de souches bacillaires isolées de tuberculoses initiales chez l'enfant.
PRESSE MEDICALE, 1956 - 64, page 1.791.

NOUFFLARD H., GERBEAUX J. et HEBERT JONAS J. -

Observations relatives aux contaminations humaines par des souches de bacilles de Koch résistants à l'Isoniazide.
BULL. SOC. MED. HOP. DE PARIS 1956 - 82, 696.

PERRUS D. et PERRUS Y. -

Etude de 42 cas de tuberculoses pulmonaires d'emblée cliniquement rebelles aux antibiotiques et à la chimiothérapie.
"POUMON ET COEUR" 1962 - 18, n° 10, pages 1.033 à 1.038.

PIECHAUD F., FREOUR P. et NAPPEE J. -

Phtisie aiguë à bacilles d'emblée Streptomycino résistants chez un interne de Sanatorium.
Durée de la réinfection exogène.
REV. DE LA TUBERC. 1951 - 15, page 124.

PICKROTH G. et OEHRING H. -

Observations cliniques et bactériologiques sur le problème de la résistance des bacilles de Koch.
Z. TUBERK. 1961 - 117, 5. 6., pages 319 à 331.

PEPYS J., MITCHINSON D.A., et KINSLEY B.J. -

Importance de la résistance des bacilles tuberculeux à l'Isoniazide et au P.A.S. chez des malades atteints de tuberculoses aiguës dans les pays de l'Est Africain.

PUBLIC HEALTH Laboratory Service Report.

Résistance aux antibiotiques dans les tuberculoses jamais traitées en Angleterre et au pays de Galles pendant l'année 1960.

TUBERCLE LONDON 1961 - 42, page 308.

RAUTUREAU R. et Coll. -

Une série de tuberculoses pulmonaires résistantes cliniquement aux antibiotiques chez des sujets traités correctement dès la phase initiale du dépistage et placés en milieu sanatorial.

"POUMON ET COEUR" 1962 - 18, n° 10, pages 1.025 à 1.028.

RENARD J. et Coll. -

La tuberculose pulmonaire tertiaire d'emblée cliniquement rebelle à toute antibiothérapie.

"POUMON ET COEUR" 1962 - 18, n° 10, pages 975 à 1.010.

ROCHER G. et VIALLER J. -

Fréquence et évolution des tuberculoses à bacilles initialement résistants aux antibiotiques majeurs.
REV. DE LA TUBERC. Février-Mars 1961, 25, n° 23., pages 244 à 262.

RIST M. et CROFTON J. -

Résistance aux antibiotiques dans les Hôpitaux et Sanatoria.

BULL. INT. DE LA TUBERC. 1960 - 30, page 2.

SCOZIA A. et ALIPERTA A. -

Recherches expérimentales sur la réinfection par les bacilles Isoniazido-résistants.

ARCH. TISIOL. Sept. 1957 - 12, n° 9, pages 806 à 815.

STEPHANOPOULOS C. et PAPANAGIOTOU J. -

Souches de Mycobacterium tuberculosis résistantes à la Streptomycine, Isoniazide et P.A.S. isolées de malades tuberculeux non traités par les antibiotiques.

CONGRES INTERNATIONAL DE LA TUBERCULOSE.

TORONTO 1961.

Excerpta Medica 1961 - n° 41, page 8.

STEPHANOPOULOS C. et PAPANAGIOTOU. -

Etude sur la détermination de la sensibilité du bacille de Koch aux antibiotiques sur des souches isolées de malades non soumis à un traitement préalable par les médicaments anti-tuberculeux.

REV. DE LA TUBERC. 1957 - 2, page 1.423.

THIBIER R., CANETTI G., LEPEUPLE A., GROSSET J. et VIVIEN J.M. -

Tuberculose pulmonaire à bacilles résistants chez des malades non encore traités.

REV. DE LA TUBERC. Juillet-Août 1960, 24 - 7. 8, pages 831 à 868.

THIBIER et LACALMONTIE J. -

Incidence possible de la résistance primaire sur la morbidité tuberculeuse chez les adolescents scolaires.
"PEDIATRIE" T. 17 - n° 7, 1962, pages 808 et 809.

THOMAS O.F., BORTHWICK W.M., HORNE M.W., et CROFTON J.W. -

L'infection par les bacilles tuberculeux résistants
aux médicaments.

LANCET. 26 juin 1954 - 266, n° 6.826, pages I.308 à
I.310.

TOMBRET M. -

Les tuberculoses de réinfection à bacilles Strepto-
mycino-résistants.

Thèse PARIS 1951 - 52 pages.

TUBERCULOSIS CHIMIOOTHERAPY CENTER, MADRAS. -

Une comparaison entre le traitement chez soi et en
Sanatoria dans l'Inde du Sud.

BULL. "WHO" 1959 - 21, page 51.

VIALLER J. -

Les tuberculoses à bacilles résistants aux antibio-
tiques.

Incidences médico-chirurgicales.

"POUMON ET COEUR" Mars 1958 - 14, n° 3, pages 255
à 277.

VIDAL J., GUIN J.J. et ROQUES J.M. -

Contamination familiale par bacilles de Koch résis-
tants aux deux antibiotiques majeurs.

Possibilité d'identifier la contamination.

"MONTPELLIER MEDICAL" Sept-Oct. 1961 - 104, n° 2,
page 131.

VIRTANEN S. et RAUNIO O. -

Prédominance des bacilles tuberculeux résistants
aux antibiotiques chez des malades ayant une tuber-
culose pulmonaire non traitée dans le district admi-
nistratif de Kuopio, Finlande.

ACTA. TUB. SCAND. 1962 - 41, 3, pages 227 à 236.

ZITRIN C.M., et LINCOLN E.M. -

Primo-infection tuberculeuse par des bacilles anti-
bio-résistants.

J. PEDIAT. 1961 - 58, page 219.

oOo

